

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 185

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANESTHESIE
DANS LA CESARIENNE
ESSAI DU GAMMA-HYDROXY-BUTYRATE DE SODIUM

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1er décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FRANCOIS Anne-Marie née COMBET

Externe des Hôpitaux de Lyon

Travail de la Clinique Obstétricale : Professeur PIGEAUD

et du Département d'Anesthésie et de Réanimation : Professeur Ag. R. DELEUZE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année 1964 - N° 185

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'ANESTHESIE
DANS LA CESARIENNE
ESSAI DU GAMMA-HYDROXY-BUTYRATE DE SODIUM

T H E S E

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 1er décembre 1964
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

FRANCOIS Anne-Marie née COMBET

Externe des Hôpitaux de Lyon

Travail de la Clinique Obstétricale : Professeur PIGEAUD

et du Département d'Anesthésie et de Réanimation : Professeur Ag. R. DELEUZE



Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41554221_0033

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens Honoraires : M. J. LEPINE - Membre de l'Institut
M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen : M. J. F. CIER

Assesseurs : M. M. LEVRAT
M. L. REVOL

Professeurs honoraires

MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL,
GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET,
HERMANN, ROCHET, POLLOSSON.

Professeurs

MM. CIBERT	Clinique Urologique
PONTHUS (détaché à Beyrouth)	Physique biologique
DECHAUME	Clinique Neuro-psychiatrique et d'Hygiène Mentale
CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
WERTHEIMER	Clinique chirurgicale P
PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
CROIZAT	Clinique médicale C
ENSELME	Chimie biologique et médicale
MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
REVOL	Pharmacie galénique
PIGEAUD	Clinique Obstétricale
BOURRET	Médecine du travail
LEVRAT	Clinique médicale A
SOHIER	Hygiène et action sanitaire et sociale
NETIEN	Botanique et cryptogamie
BERTRAND	Clinique chirurgicale C
BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
DREVON	Pharmacie chimique et pharmacologie
ROCHE	Médecine légale et déontologie
COUDERT	Parasitologie et pathologie exotique
MOUNIER-KUHN	Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phonologie
PAUFIQUE	Clinique ophtalmologique
THIERS	Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie
BRUN	Clinique de pneumo-ptisiologie

CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique
DARGENT	Clinique carcinologique
GUICHARD	Anatomie pathologique
GIRARD Paul	Pathologie générale et expérimentale
LATARJET	Anatomie
PEYCELON	Pathologie chirurgicale
GIRARD Marcel	Clinique médicale D
VACHON	Pathologie médicale
GALY	Physio-pathologie des voies respiratoires
PAPILLON	Radiologie
JEUNE	Clinique médicale infantile et hygiène du 1er âge.
GONIN	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale
MONNET	Bactériologie
BANSSILLON	Physiologie et pathologie obstétricales
CHATONNET	Physiologie B
GUINET	Clinique endocrinologique
TRILLAT	Clinique de chirurgie orthopédique
FREIDEL	Clinique stomatologique
MARION Joseph	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles
DORCHE	Matière médicale et législation pharmaceutique
DUMONT Louis	Histologie et embryologie
PERROT	Chimie
CIER J. F.	Physiologie A
PERRIN J.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire
MICHAUD Pierre	Clinique de chirurgie cardiaque
X....	Clinique des maladies infectieuses
X....	Biologie médicale et pharmacodynamie
X....	Clinique gynécologique
X....	Thérapeutique

Professeurs à titre personnel

MM. BERGER	Physique nucléaire appliquée à la médecine
BERTOYE	Bactériologie
MANSUY	Neuro-chirurgie
COLLET	Chimie générale et pharmaceutique
SARROUY	Clinique de pédiatrie et puériculture
LACROIX	Hygiène et climatologie
LIARAS	Clinique chirurgicale propédeutique
LECUIRE	Neuro-chirurgie
REVOL	Médecine générale
GOINARD	Thérapeutique chirurgicale
CIER André	Pharmacie Chimique et Pharmacologie
PONT Maurice	Médecine générale

Professeurs sans chaire

MM. ROMAN	Parasitologie
FEROLDI	Anatomie pathologique
MORET	Physique biologique
ODDOUX	Botanique et cryptogamie

MM. de SOLLIERS	Chimie analytique
DESPIERRES	Médecine générale
TOLOT	Médecine du travail
GARIN	Parasitologie

Maitres de conférences - Agrégés titulaires

MM. CREYSSEL Roger	Chimie biologique
THIVOLET	Hygiène
PINET	Electro-radiologie
GUYOTAT	Neuro-psychiatrie
DESCOTES	Chirurgie générale
JOUVET	Pathologie expérimentale
PEYRIN	Physique biologique
TOMMASI	Anatomie pathologique
BUFFARD	Electro-radiologie
LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
de MOURGUES F.	Stomatologie
NAUSSAC	Maladies infectieuses
REBOUILLAT	Chirurgie générale
ROMAGNY	Pédiatrie
DELAHAYE	Médecine générale
DELEUZE	Anesthésiologie
GIRAUD	Electro-radiologie diagnostic et thérapeutique
MICHEL	Anesthésiologie
FRANCOIS	Pédiatrie et puériculture
MICHOULIER	Chirurgie générale
COLOMB	Dermatologie
LAMBERT	Médecine générale
FRIES	Médecine générale
GILLY	Pédiatrie
ROBERT	Médecine générale
BOUCHET	Anatomie
BETHENOD	Pédiatrie
GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
LARBRE	Pédiatrie
SOUSTELLE	Chirurgie générale
VIALA	Médecine générale
VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie
KALB	Pneumo-phtisiologie

Maitres de conférences - Agrégés stagiaires

MM. FAVRE-GILLY	Hématologie
GIROD	Histologie et embryologie
GRAS	Chimie biologique
MALLEIN	Chimie analytique
RIFFAT	Hygiène

MM. FAUCON	Biologie médicale et pharmacodynamie
FLANDROIS	Physiologie
VIALIER-RAYNAUD	Bactériologie

Agrégés en exercice

MM. BONAMOOUR	Ophtalmologie
COLIN	Médecine légale
de MOURGUES Georges	Chirurgie générale
DEVIC	Médecine générale
DUMONT Martial	Obstétrique
DURAND	Urologie
FRANCILLON	Chirurgie générale
SAUBIER	Chirurgie générale
SCHOTTE	Neuro-psychiatrie
ALLEGRE	Neuro-chirurgie
CHASSARD	Electro-radiologie
FAYSSE	Orthopédie
GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
GARDE	Médecine générale
HUGONNIER	Ophtalmologie
MARET	Chirurgie générale
MORNEX	Médecine générale
NORMAND	Médecine générale
PERRIN André	Médecine générale
DUMAS	Stomatologie
GARMIER	Obstétrique
NOEL	Médecine générale
SCHNEPP	Orthopédie

Examineurs de la Thèse :

Président : M. le Professeur

Assesseurs : MM.

A mes parents,

que je remercie pour leur aide constante au cours
de mes études.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection
profonde.

A mon mari,

A mon frère,

A mes beaux- parents,

A toute ma famille.

A notre Président de thèse, Monsieur le Professeur PIGEAUD

Professeur de Clinique Obstétricale.

Il nous a fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre thèse. Nous le remercions de la bienveillance avec laquelle il nous a dispensé son enseignement pendant le semestre d'externat passé dans son service.

Nous lui demandons de trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre sincère reconnaissance.

Aux membres de notre Jury :

Monsieur le Professeur Agrégé R. DELEUZE

Qui a bien voulu nous inspirer le sujet de cette thèse, et nous aider dans sa réalisation. Nous le remercions de son amabilité de sa patience et de sa constante disponibilité.

Monsieur le Professeur Agrégé GARMIER

Nous le remercions du bon accueil qu'il nous a réservé et nous lui exprimons notre vive gratitude pour avoir bien voulu faire partie des membres du Jury de notre thèse.

Monsieur le Professeur Agrégé MICHEL

Il a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux :

Externat

- Monsieur le Professeur PIGEAUD
- Monsieur le Professeur PEYCELON
- Monsieur le Professeur J. CREYSSEL
- Monsieur le Professeur SOUSTELLE
- Monsieur le Professeur LEVRAT
- Monsieur le Professeur FROMENT

A Madame le Docteur FEBWEY

Anesthésiste de la Clinique Obstétricale de
l'Hôpital Edouard Herriot

Nous la remercions d'avoir bien voulu nous
prêter ses observations et nous aider de ses
conseils.

P L A N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

- Evolution des méthodes d'anesthésie
- Historique
- Rappel succinct du métabolisme des lipides et des glucides
Place du Gamma-OH
Hypothèse sur son mode d'action.
- Pharmacologie
- Utilisation du Gamma-OH

DEUXIEME PARTIE

- Rappel succinct des principes de l'anesthésie en obstétrique et en particulier , pour les interventions césariennes.
- Nos observations
- Essai de synthèse

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

L'anesthésie moderne ne saurait se contenter de l'utilisation des anesthésiques uniques, puissants tels que l'éther, le chloroforme, d'une part à cause de leur toxicité, d'autre part parce que les buts de l'anesthésiologiste se sont peu à peu compliqués et élevés.

Nous essaierons dans un premier chapitre de montrer l'évolution des idées et de définir en quelque sorte "l'anesthésie idéale", ses composantes, ses impératifs, les moyens dont nous disposons et nous envisagerons la place du gamma-hydroxybutyrate de sodium dans cette optique.

Nous envisagerons ensuite l'histoire du gamma-OH, comment LABORIT et ses Collaborateurs ont eu l'idée de synthétiser ce nouveau narcotique.

Puis nous étudierons ensuite sa pharmacologie précédée d'un rappel succinct du métabolisme des hydrates de carbone et des lipides afin de mieux comprendre l'hypothèse du mode d'action du gamma OH, hypothèse selon laquelle le gamma-OH agirait à l'échelon du métabolisme cellulaire en orientant celui-ci vers la voie des pentoses.

Nous essaierons ainsi de dégager les intérêts théoriques du gamma-OH, nous rappellerons les modalités d'application et les conclusions de ceux qui nous ont précédés dans l'utilisation de cette drogue.

Dans une seconde partie, après un rappel succinct des principes de l'anesthésie en obstétrique, nous présenterons les observations réalisées dans le service du Professeur PIGEAUD, observations concernant les interventions césariennes et nous essaierons de dégager l'intérêt du gamma-OH en anesthésie obstétricale.

PREMIERE PARTIE

EVOLUTION DES METHODES D'ANESTHESIE

Anesthésie générale a d'abord été synonyme de narcose, c'est-à-dire : "sommeil médicamenteux qui enlève la connaissance et le souvenir de la douleur, entraînant la suppression de l'algognosie et de la discrimination des sensations douloureuses". C'est un phénomène thalamo-cortical.

En même temps on considérait l'anesthésie générale comme une agres-
sion nécessaire certes, mais dont les effets s'ajoutaient à ceux de l'intervention elle-même et c'est pourquoi on faisait le maximum d'interventions sans anesthésie.

Cette attitude n'était logique qu'en partie :

Car la douleur en elle-même est une agression bien plus préjudiciable que la narcose. Elle entraîne des réactions motrices et psychiques, mais surtout des réactions neuro-végétatives en chaîne qui peuvent aboutir au choc irréversible. Ainsi dans la prévention du choc la suppression de la douleur, par dolosal par exemple chez les brûlés, par la contention des fractures chez le traumatisé joue un rôle important.

Mais les narcotiques utilisés alors surtout éther et chloroforme ont une toxicité certaine, surtout utilisés seuls car ainsi on ne s'oppose pas à leurs actions secondaires néfastes (action sur les voies respiratoires, sur l'appareil circulatoire) et d'autre part on est obligé de les administrer à dose importante. Les narcotiques modernes tels que les barbituriques ont aussi leur toxicité : ils sont dépresseurs respiratoires et ils agissent en tant que "poison cellulaire" en bloquant les réactions enzymatiques du métabolisme cellulaire normal. Il s'ensuit sous barbituriques une acidose liée à la libération d'ions H^+ liés surtout à des acides organiques libérés au cours d'une perturbation des processus oxydatifs ; même en aérobiose il y a hyperpyruvicémie et hyperlactacidémie. Tout apport d' O_2 est alors superflu si l'organisme n'est pas en état de l'utiliser et l'essentiel est surtout de respecter au maximum les processus oxydatifs.

On s'efforce donc de trouver des narcotiques physiologiques et nous verrons que le gamma OH constitue au moins un progrès car il respecte le processus oxydatif (pas de diminution de la consommation d' O_2) .

Un narcotique utilisé seul doit être utilisé à forte dose pour obtenir une anesthésie chirurgicale ce qui augmente sa toxicité et fait apparaître des effets nocifs qui ne se manifesteraient pas à dose inférieure.

Devant cette insuffisance à agir seuls à dose atoxique, on les a associés et LUNDY a mis au point "l'anesthésie équilibrée", associant au penthiobarbital, d'abord le protoxyde d'azote et l'éther, puis le curare.

En 1951 LABORIT envisageait une nouvelle solution "l'anesthésie potentialisée" dont il donnait la définition suivante :

" elle consiste à placer l'organisme anesthésié, au moyen d'agents pharmacodynamiques qui ne possèdent pas ou peu de propriétés anesthésiques par eux-mêmes, dans des conditions telles que des anesthésiques peu puissants utilisés à des doses incapables généralement d'amener la narcose, à la profondeur exigée, soient capables d'assurer alors une anesthésie constamment efficace".

C'est ainsi que furent utilisés, d'abord par voie I.M., puis par voie I.V., des drogues diverses telles que: pethidine, diethazine, promethazine, hydergine palfium. Toutes ces drogues agissent en des points différents du S.N.C. et du S.N.A. aboutissant à une stabilisation neuro-végétative qui assure la tranquillisation du patient.

Ces associations permettent l'utilisation de chaque drogue à dose moindre, limitant ainsi l'action toxique de chacune, action qui se fait elle-même en des points différents de l'organisme. D'autre part ces associations permettent dans une certaine mesure d'éliminer les actions secondaires de chacune. Ainsi dans l'association diparcol-dolosal l'action eupnéisante du diparcol s'oppose à l'action de dépresseur respiratoire du dolosal.

On a réalisé une narco-analgésie puis une ataralgésie (DU CAILLAR) appelée depuis neuroleptanalgésie (MUNDELER et DE CASTRO).

On a ainsi été conduit à la notion moderne de l'anesthésie générale qui associe :

- Narcose
- + Analgésie
- + Relachement musculaire facultatif
- + Protection neuro-végétative selon le terrain et le type d'intervention

Après avoir été considérée comme une agression en elle-même, l'anesthésie peut maintenant être considérée comme une préparation à l'agression chirurgicale dont elle essaie de minimiser le retentissement immédiat et lointain, en assurant une prévention maximum des désordres métaboliques créés par la maladie opératoire.

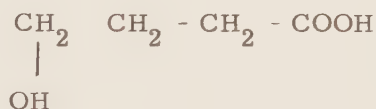
De nos jours, on peut apprécier la qualité d'une anesthésie sur la réduction du catabolisme azoté qui suit l'intervention.

La pharmacopée anesthésique est déjà abondante.

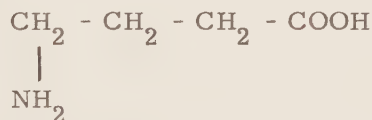
Nous essaierons de montrer dans cette première partie quelle est l'originalité du gamma OH, quel est son intérêt dans cette conception de l'anesthésie au maximum atoxique et réanimatrice.

HISTORIQUE

L'acide gamma hydroxybutyrique ou Gamma-OH a été synthétisé à partir de la Butyrolactone par LABORIT et ses collaborateurs. Sa formule développée est la suivante :



Cette synthèse fut précédée de l'étude d'un corps voisin : l'acide gamma - amino - butyrique ou GABA -



ACKERMANN et KUTSCHER, en 1910, découvrirent que ce corps pouvait être synthétisé par des Bactéries, ce que ABDEKHOLEN confirma 2 ans plus tard. 40 ans après, en 1950, ROBERTS d'une part et AWAPARA d'autre part, isolèrent le gaba du cerveau des mammifères. Ils précisèrent le mécanisme du métabolisme du gaba qui est branché en dérivation sur le cycle de Krebs entre acide α céto-glutarique et acide succinique (voir tableau I).

L'action de ce gaba fut étudiée en 1957 par PURPURA, IWANA et JASPER par application directe sur le cortex du chat. Ils observèrent un changement notable mais réversible de l'activité électrique et des réponses de ce cortex, action qui n'est pas retrouvée après administration parentérale, car le gaba ne passe pas la barrière hémoméningée, comme l'ont montré également VON GELDER et ELIOTT.

FLOREY montra que des extraits de tissu contenant "le facteur I" duquel BAZEMOORE isola plus tard le gaba, inhibaient l'activité spontanée de l'organe "stretch receptor" de l'écrevisse, sensible à la traction.

KUFFLER et EDWARDS montrèrent que le gaba avait une action repolarisante.

GRUNDFEST, en 1957, montra que le gaba bloquait de façon prédominante les synapses "excitateurs" du cerveau et était donc "un ~~in~~hibiteur des excitateurs".

TAKAHASHI (1955-1956) étudia son action périphérique variable selon l'animal. Chez l'homme l'injection I. V. de gaba donne des fourmillements, du gasping une bradycardie suivie de tachycardie accompagnée d'une diminution de pression artérielle.

Ainsi le gaba apparaissait comme un inhibiteur central physiologique puisque issu du métabolisme neuronal, mais qui hélas ne passait pas la barrière méningée et déterminait en outre une cétonurie. On chercha dans les corps chimiquement analogues des substances douées de ces qualités et privées de ces défauts. C'est ainsi que LABORIT et ses collaborateurs mirent au point, à partir de la Butyrolactone le gamma-OH. Ils étudièrent ses actions et les interprétèrent selon l'hypothèse de "l'orientation des voies métaboliques".

Récemment en 1963 BESSMAN et FISHBEIN ont isolé du cerveau l'acide gamma-hydroxy butyrique ce qui est un argument supplémentaire pour le caractère physiologique de l'anesthésie au gamma-OH.

oOo

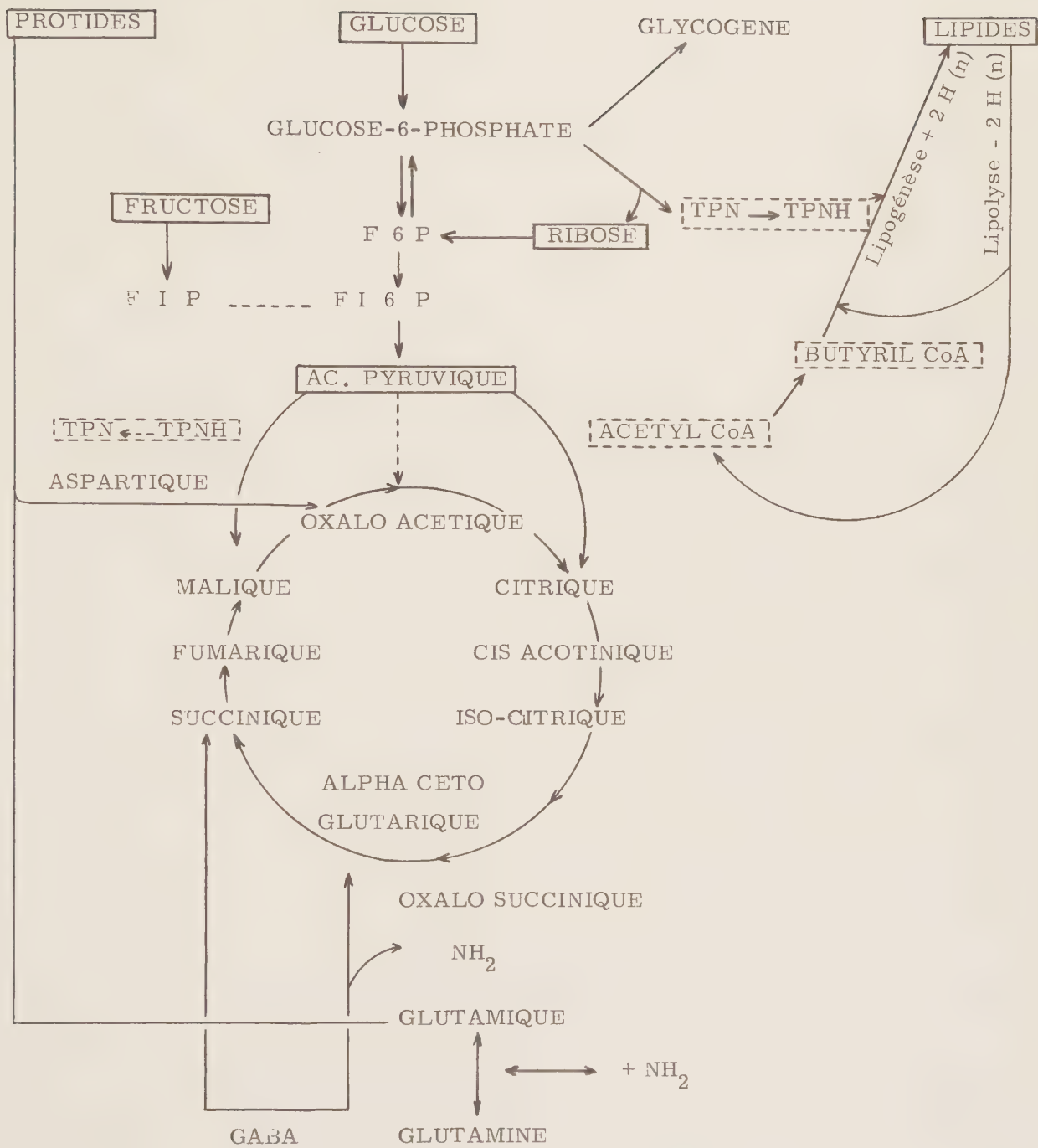


Tableau I

RAPPEL SUCCINCT DU METABOLISME DES GLUCIDES ET DES LIPIDES
ET PLACE DU γ - OH -
HYPOTHESE SUR SON MODE D'ACTION (H. LABORIT)

I - METABOLISME DES LIPIDES

La chimie nous apprend que le catabolisme des lipides amène la libération d'acide gras à 2 carbones qui se lie au coenzyme A (CO -A) pour donner l'acétyl-COA sous l'influence d'un enzyme mitochondrial. Plusieurs possibilités lui sont alors offertes :

1 - Cet acétyl COA peut entrer dans le cycle de Krebs en se condensant avec l'acide oxalo-acétique.

2 - Il peut au niveau du foie subir la cétogénèse, s'il y a défaut d'oxalo-acétate : il y a alors libération d'acétone.

3 - Il peut enfin se recombinaison avec d'autres acétyl-COA pour former du butyryl-COA puis des acides gras à longue chaîne, s'il dispose d'un transporteur d'hydrogène réduit, le T.P.N.H. (triphospho pyridine-nucléotide).

II - METABOLISME DES GLUCIDES (voir tableau I)

Deux voies s'ouvrent à la glycolyse :

1 - Voie d'EMBDEN - MEYERHOF - KREBS -
qui transforme le glucose en glucose-6-phosphate puis fructose-6-phosphate, aboutit à l'acide pyruvique. Cette première partie se fait en anaérobiose.

L'acide pyruvique en phase aérobie entre alors dans le cycle de Krebs soit sous forme d'acétyl-COA soit sous forme d'acide oxalo-acétique. A ce cycle aboutissent également les produits de dégradation du métabolisme oxydatif des acides gras qui détache des maillons successifs d'acétyl-COA, et du métabolisme des acides aminés par l'intermédiaire de l'acide pyruvique (alanine - sérine - cystéine), de l'acide oxalo-acétique (acide aspartique) ou de l'acide alpha-céto-glutarique (acide glutamique et proline).

Cette première voie exige la présence de T.P.N. réduit et de différents transporteurs. En anaérobie ou si les transporteurs sont inhibés, l'acide pyruvique sera transformé en acide lactique. Cette voie d'EMBDEN-MEYERHOF, voie exothermique, assurant le travail est la voie d'éveil.

2 - Voie des pentoses-phosphates (voie de WARBURG - DICKEN - LIPMAN)

Cette voie quitte la première après le glucose 6 phosphate qui s'oxyde en acide 6 phospho gluconique qui est ensuite décarboxylé en ribulose-6 - phosphate, isomérisé en ribose-6-phosphate. Deux riboses 6-phosphate conduisent à une triose-phosphate et au fructose-6-phosphate qui peut ramener au glucose-6-phosphate. Cette voie exige la présence de T.P.N. oxydé.

Cette voie des pentoses assurant essentiellement la réduction du T.P.N. en T.P.N.H., favorise l'activité synthétique normale, aboutissant à une mise en charge d'énergie potentielle, caractérisant ainsi la voie de repos.

Elle a plusieurs intérêts :

a - Synthèse de ribose pour les acides nucléiques.

b - Surtout réduction du T.P.N. en T.P.N.H. qui est ainsi donneur d'hydrogène et permet la synthèse des acides gras. Lors de l'oxydation de ces graisses il y aura formation d'acétyl-COA qui entreront dans le cycle de Krebs mais il y a en même temps formation d'A.T.P., donc libération d'énergie importante et il peut sembler possible que des cellules puissent vivre entièrement sans utiliser la Voie d'Embden-Meyerhof-Krebs.

c - Ce T.P.N.H. est également indispensable à la synthèse du cholestérol précurseur des hormones stéroïdes, ainsi qu'au mécanisme d'action biologique de nombreuses hormones.

Donc la base essentielle de cette orientation métabolique vers la voie des pentoses, susceptible de ne faire qu'un appel minimum aux processus coutumiers de la glycolyse anaérobie puis aérobie dans le cycle tricarboxylique, repose entièrement sur la quantité de T.P.N. utilisable dans un organisme et sur son oxydation" (H. LABORIT).

A noter que le cycle de Krebs a lieu dans les mitochondries et que le T.P.N. est surtout dans le cytoplasme donc susceptible d'être atteint le premier par tout agent biologique traversant la membrane cellulaire.

Les oxydants physiologiques du T.P.N. sont représentés par la mise en jeu de la voie d'Embden-Meyerhof-Krebs et par la sécrétion d'insuline qui transforme le crotonyl-COA qui donne des acides gras si la cellule dispose de T.P.N.H. qui ainsi s'oxyde.

La réduction physiologique est assurée par l'acide ascorbique qui lui cède son hydrogène.

Nous n'avons que des preuves indirectes du rôle du gamma-OH mais ces preuves sont nombreuses et on peut admettre que le gamma-OH est un oxydant du T.P.N.

(H. LABORIT) par l'intermédiaire d'un accroissement de la synthèse du butyryl-CoA.

En effet toutes les substances qui orientent le métabolisme vers la voie des pentoses phosphates (insuline - glucose - chlorpromazine - barbituriques - qui bloquent la chaîne des transporteurs et en conséquence le cycle tricarboxylique) sont hypo-kaliémiants en entraînant une hyperkalicytie. Ainsi le gamma-OH est fortement hypokalié-miant sans donner d'hyperkaliurie.

D'autre part, les oxydants du T.P.N. sont hypnogènes, lipido génétiques, ga-lactorrhéiques, hypothermisants et hypotensifs propriétés que possède le gamma-OH en dehors de l'action sur la T.A. qui, elle, dépend de l'animal et de la prédominance ou non des centres vaso-moteurs sur les zones baro-sensibles - chez le lapin il y a hypotension, chez le chien, hypertension.

Le gamma-OH a pour originalité de n'orienter le métabolisme vers la voie des pentoses-phosphates que par action physiologique d'oxydation du T.P.N. sans aucune inhibition d'autre transporteur. On peut ainsi s'opposer à son action par une sécrétion d'adrénaline accrue (comme dans le stress) qui oriente le métabolisme vers la voie d'Embden-Meyerhof. Les barbituriques qui orientent vers cette voie des pentoses-phosphates par blocage du cycle tricarboxylique entraînent une accumulation d'acide pyruvique qui se transforme en acide lactique. On comprend ainsi la sécurité qu'ap porte le gamma-OH.

Le gamma-OH enclenche donc, par oxydation du T.P.N., la voie des pentoses voie qui aboutit au stockage d'énergie sous la forme lipidique, puis à son utilisation ménagée dans le cycle de Krebs par l'acétyl-CoA.

En outre le gamma-OH possède des propriétés freinatrices de l'hyper cata-bolisme protidique, ce qui permet à l'organisme de s'opposer à une réaction géné-rale aux agressions en utilisant préférentiellement et sans acidose la seule réserve énergétique qu'il possède : les graisses.

On peut donc conclure :

" L'inhibition centrale sera la plus complète si elle porte sur la chaîne des transporteurs inhibant le cycle tricarboxylique (Barbiturates) l'action tranquillisante serait liée à l'action stimulante sur la voie des pentoses-phosphates (oxydation du T.P.N.H.), combiné à un léger degré d'inhibition de la chaîne des transporteurs (neuro-plégiques) d'où maintien de la conscience. L'action hypnogène pure et longtemps ré-versible serait liée à une action à peu près exclusive sur la voie des pentoses-phos-phates (oxydation du T.P.N.H. par le Gamma-OH)" . (H. LABORIT)

PHARMACOLOGIE

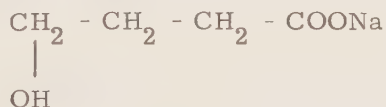
I - PRESENTATION

Le gamma-OH est présenté par le laboratoire de l'Equilibre Biologique en ampoule de 10 ml contenant 2,42 g de gamma-hydroxy-butyrate de sodium, correspondant à 2 g. d'acide gamma-hydroxy-butyrique.

II - PROPRIETES PHYSIQUES ET CHIMIQUES

C'est une poudre blanche soluble dans l'eau, son poids moléculaire est de 126 et sa solution à 24,23 % a un pH de 9,50. Elle est stable et non irritante pour la veine, elle se mélange sans précipiter avec la plupart des drogues utilisées couramment en anesthésie, sauf avec palfium et phénergan. Elle précipite tardivement avec le phéno-barbital.

C'est le sel d'un acide gras à chaîne courte :



C'est donc un substrat susceptible d'être métabolisé par les cellules et non un "poison cellulaire" comme la plupart des autres narcotiques.

III - TOXICITE

Sa toxicité est faible :

Aiguë chez la souris la dose létale 50 est par voie intra-péritonéale de 1,94 g/kg, per os elle est de 4,28 g/kg : la mort survient par dépression respiratoire. Si on met l'animal sous respiration artificielle, la dose létale est nettement augmentée.

Chez le lapin à dose sub-léthale on observe un coma avec dépression respiratoire et silence E.E.G. susceptible de régresser spontanément.

Chronique : l'administration quotidienne pendant 70 jours de 1/10 de la dose léthale 50 à des rats n'a montré aucune différence avec le lot d'animaux témoins (frottis de rein, de foie, de moelle osseuse étaient normaux).

Chez l'homme la posologie est de l'ordre de 50 à 60 mg/kg, soit 3 % de la dose léthale 50 chez l'animal. Le coefficient thérapeutique est donc très favorable et on n'a jamais observé, chez l'homme d'accidents de surdosage.

IV - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

a - Chez l'animal

Chez le rat blanc "le 4-hydroxy-butyrate provoque suivant la dose administrée, une réduction de l'activité motrice et une narcose, d'ailleurs peu profonde que le moindre stimulus suffit à interrompre transitoirement".

"La reprise du réflexe de posture est brutale mais il existe alors une perte de l'activité motrice et une hypotonie musculaire. La température rectale est abaissée".

Chez le lapin le gamma-OH est actif mais à des doses supérieures à celles utilisées chez d'autres rongeurs.

Chez le chien muselé et attaché l'injection I. V. de 500 mg/kg de gamma-OH n'est pas hypnotique. Si, 30 minutes après l'injection, devant la résistance de l'animal, on le détache et on l'abandonne à lui-même, il s'endort et peut être réinstallé sur la table et opéré sans autre anesthésie. Une prémédication à base de phénergan - dolosal lève cette inhibition.

Ainsi, l'activité narcotique du gamma-OH se retrouve dans toutes les espèces, à des doses variables, toujours précédée d'un temps de latence de 10 mn environ. Le réveil est brutal.

b - Chez l'homme

Une dose de 60 mg/kg est constamment hypnotique, presque immédiatement chez l'enfant, mais après un temps de latence de 4 à 5 minutes chez l'adulte.

L'ENDORMISSEMENT

peut être accompagné de baillements, de sialorrhée, de clonies, parfois pénibles pour le malade. Ces mouvements fibrillaires ou d'allure cloniques intéressent avec prédilection les fléchisseurs des doigts, les muscles de la face, et le masseter. Ils sont parfois organisés en mouvements de succion ou de préhension (on observerait des mouvements analogues au cours de l'endormissement naturel d'après les neuro-physiologistes).

CAMPAN pense que ces mouvements fibrillaires peuvent être empêchés par la pyridoxine (en injection simultanée de 250 mg).

On observe rarement de vraies crises épileptiformes. Tous ces phénomènes sont prévenus par une prémédication barbiturique, et cèdent immédiatement à l'injection de penthio-barbital qu'on peut d'ailleurs associer systématiquement à l'ampoule de gamma-OH, ce qui en outre a l'avantage de raccourcir considérablement la durée d'induction du sommeil.

LE SOMMEIL

obtenu est plus ou moins profond. Le gamma-OH seul ne donne pas en général, une anesthésie chirurgicale de bonne qualité. Mais il existe de grandes variations individuelles, liées peut être à un certain état métabolique du sujet avant l'intervention. Il potentialise les autres narcotiques, les substances neuroplégiques, et analgésiques. Le sommeil est stable, plus ou moins long, de 2 à 4 heures pour une dose de 4 à 6 grammes chez l'adulte. Le réflexe cornéen est conservé.

LE REVEIL

après gamma-OH est "explosif" d'emblée complet, imprévisible, non suivi d'analgésie.

En cas de réveil per opératoire une réinjection de gamma-OH à dose diminuée de moitié, suffit à rendormir le malade. Dans ce cas le délai d'apparition de la narcose semble raccourci.

Au cours du sommeil post-opératoire on observe parfois une agitation rappelant l'agitation de l'endormissement.

CAMPAN a essayé d'accélérer le réveil par des injections I. V. d'amino-éthylthiouranium (AET) "vis à vis du sommeil au gamma-OH, l'AET a manifesté dans tous les cas un antagonisme non discutable".

MECANISME (d'après J. SCHNEIDER, G. THOMALSKE, P. TRAUTMANN, R. SMOLARTZ et R. SATABACH).

De l'étude stéréotaxique des potentiels évoqués sous gamma-OH et de l'étude électro-encéphalographique on peut conclure que le gamma-OH agit d'abord sur un système thalamo-caudo-cortical et sur les systèmes associatifs, thalamo-corticaux dont la dépression est responsable de la somnolence et des phénomènes de libération périphériques (clonies, modifications cardio-vasculaires et respiratoires, sialorrhée). Chez le chien en état de stress le cortex reçoit les influx activateurs de la rétculaire ascendante qui inhibent l'action corticale du gamma OH.

Puis l'action s'étend à l'appareil rétculaire plus précocément aux voies réticulo-corticales, plus tardivement aux voies réticulo-spinales ce qui expliquerait la dissociation entre les réactions motrices et les réactions électriques corticales : une stimulation douloureuse peut déclencher une réaction d'éveil clinique et non électrique.

Les barbituriques au contraire agissent en premier sur l'appareil réticulaire. Les neuroplégiques qui désaffèrentent le cortex de la formation réticulée activatrices ascendante potentialisent le gamma-OH.

L'étude électro-encéphalographique a été faite chez le lapin par CAHN et coll. Ils concluent : "le gamma-OH provoque soit des effets du type hypnogène, soit de courtes bouffées de polypointes séparées par des silences électriques à des doses purement hypnogènes, soit à des doses convulsivantes des crises généralisées débutant par une activité sinusoïdale nodulée très particulière et séparée par de longs silences électriques complets" "les figures électriques dépendent de la dose administrée"..

"L'administration répétée de gamma-OH hypnogène dans un premier temps conduit à une crise électro-clinique".

Chez le chat, M. JOUVET, A. CIER, D. MAINIER et J.L. VALATAX ont étudié le gamma-OH sur 3 préparations : chat normal, chat décortiqué, et chat porteur d'une coagulation du noyau réticularis pontis caudalis. Ils ont noté que "dans certaines conditions le gamma-OH apparait comme étant le précurseur d'un agent neuro-humoral spécifique capable de déclencher la phase rhombencéphalique du sommeil par action au niveau du tronc.

Chez l'animal intact cette action est masquée par un effet pharmacologique qui entraîne un état de narcose et non un état de sommeil physiologique avec l'E.E.G. association d'ondes lentes et de signes irritatifs".

Chez l'homme le sommeil électrique précède le sommeil clinique et l'E.E.G. montre successivement :

- des activités rythmiques lentes généralisées, d'abord de type thêta puis delta monomorphe, correspondant cliniquement à l'état de somnolence auxquelles fait suite le stade des silences électriques et des complexes électrographiques le plus souvent du type K complexe. A ce stade correspond la phase anesthésique proprement dite. Il est donc abusif de parler de tracés de sommeil physiologiques, malgré la tendance aux rythmes lents et à la resynchronisation.

Action protectrice contre certains agents convulsivants :

Le gamma-OH retarde l'apparition de crises convulsives dues aux amphétamines, cardiazol, picrotoxine et isoniazide, et la mortalité est très abaissée. Le gamma-OH retarde également l'apparition des convulsions provoquées par la strychnine.

V - ACTION NEURO-MUSCULAIRE

a - Action sur les muscles striés

EXPERIMENTALEMENT

Chez des rats décérébrés, l'administration intra-péritonéale de 500 mg/kg de gamma-OH supprime en 30 mn environ la rigidité des membres supérieurs et des membres inférieures.

Chez des lapins préparés soit pour l'étude de la plaque motrice, soit pour celle du réflexe polysynaptique on note : sur la plaque motrice une réduction de l'ordre de 20 % de la réponse du muscle après l'administration de 500 mg/kg de gamma-OH. La répétition de cette dose renforce modérément la réduction précédemment constatée dans un délai d'au moins 1 mn.

On observe une réduction de la réponse musculaire à la stimulation du bout central du sciatique dans les délais semblables, mais cette réduction est un peu plus ample et durable .

Lors d'une décurarisation spontanée (retour d'une réponse musculaire au 1/3 environ de sa valeur initiale) l'injection IV de 500 mg de gamma-OH provoque une récurarisation nette et durable puisqu'on ne retrouve que 16 mn plus tard une réponse égale à celle qui précédait l'injection du gamma-OH. Différentes explications ont été proposées pour expliquer cette hypotonie : CAHN et ses Coll. "le fait que le réflexe polysynaptique soit plus nettement déprimé que la jonction neuro-musculaire plaide en faveur d'une dépression de la conduction neuronale mais il n'en demeure pas moins que le gamma-OH augmente les effets de la d-tubo-curarine sur la jonction myoneurale".

EN CLINIQUE

Le tonus musculaire est très déprimé. Il y a hypotonie précoce des masseters, relâchement des muscles glottiques qui permet l'intubation sans adjonction obligatoire de curare. Cette action semble liée à une dépression des terminaisons annulo-spiralées des fuseaux neuro-musculaires (H. LABORIT), ou bien il peut s'agir d'une action sur les interneurons de Renshaw au niveau médullaire par hyperpolarisation membranaire. On ne peut non plus éliminer l'hypothèse d'une action inhibitrice sur les synapses excitatrices cellules Ia-motoneurons α , car en application locale médullaire, le gamma-OH entraîne une inhibition nette du réflexe monosynaptique (DROUET J. LABORIT H.).

HUGUENARD (thèse J. SEEBACHER) a enregistré les contractions du jambier antérieur :

" Après 6 mg de Brevatonal nous avons obtenu : une paralysie intercostale avec cyanose qui a nécessité l'intubation d'urgence, l'enregistrement montre une paralysie apparaissant une minute après l'injection et durant onze minutes.

Chez un autre malade endormi préalablement avec du fluothane nous avons d'abord injecté au malade 0,01 de chlorure de succincurarium puis après 6 g de gamma-OH en perfusion nous avons de nouveau injecté 0,01 de chlorure de succincurarium. Nous notons dans les deux cas une diminution comparable de l'ampleur des contractions.

Nos tracés ne montrent pas de potentialisation ni de synergie, ni d'antagonisme".

Pour DU CAILLAR : "la gamma-OH paraît présenter un effet de renforcement vis à vis de l'activité des curarisants curarimimétiques. Par contre, il possède un effet anti-curare vis-à-vis des curarisants acétylcholinomimétiques dont il réduit en particulier le temps d'apnée".

b - Action sur les muscles lisses

De l'action sur le muscle strié on peut rapprocher celle exercée sur le muscle lisse utérin.

La gamma -OH a été utilisé dans le traitement de certaines dystocies dynamiques, avec succès. Le col se dilate, s'amincit et se dilate rapidement. Contrairement aux autres anesthésiques qui diminuent l'intensité et la fréquence des contractions, le gamma-OH n'influence pas leur rythme et souvent augmente leur efficacité en diminuant le tonus de base. Le mécanisme d'action peut être double :

- nerveux et agissant sur l'innervation cervicale à la façon du GABA sur les stretch-récepteurs ,
- métabolique en permettant une recharge de la cellule utérine en potassium.

VI - ACTION RESPIRATOIRE

Le gamma-OH n'est pas dépresseur respiratoire. Aux doses cliniques il n'entraîne jamais d'apnée. La respiration sous gamma OH est lente, mais de grande amplitude et sans diminution de la ventilation/minute. Elle prend parfois le type périodique sans que l'on puisse vraiment parler de Cheynes-Stokes. Il n'y a pas de modifications de la sensibilité des centres au CO₂ et la réponse à l'hypercapnie provoquée est conservée :

" Un sujet ventilant dans le circuit d'un métabolimètre de durupt, nous arrêtons la turbine et laissons ainsi s'accumuler le CO₂. L'enregistrement objective l'augmentation d'amplitude provoquée par cette hypercapnie. Le même test est pratiqué sous gamma-OH : la réponse ventilatoire est un peu moins importante . Dans les deux cas la remise en marche de la turbine est suivie d'une hyperventilation".

Pour LABORIT, il s'agirait d'une manifestation d'inhibition des terminaisons alvéolaires sensibles à la distension, et à l'origine du réflexe d'HERING-BREUER. Peut être aussi est-ce une manifestation d'inhibition corticale prédominante . Malgré la conservation de la ventilation spontanée, l'adaptation au respirateur artificiel est très facile.

VII - ACTION CARDIO-VASCULAIRE

1 - Données expérimentales

Chez le lapin, LABORIT , BRUE et Coll. ont observé une injection de 500 mg donne une hypotension brutale et importante (le même phénomène s'observe après injection d'eau distillée) On obtient à chaque réinjection un effet identique. Cette hypotension est suivie d'une remontée tensionnelle dépassant parfois de 1 à 2 cm de Hg

la pression initiale. On note à ce moment une augmentation nette de la différentielle.

L'injection préalable d'hydroquinone s'oppose à cette hypotension. Le gamma-OH paraît diminuer l'hypertension quinonique. L'adrénaline demeure hypertensive après gamma -OH.

La section des vagues ne modifie en rien cette hypotension, ce qui éliminerait une action sur les centres bulbaires du vague.

L'anesthésie des sinus carotidiens par de la procaine à 5 % déposée in situ provoque une hypertension qui atteint le double de la pression normale. Lorsqu'on pratique cette anesthésie après gamma-OH l'hypertension n'apparaît plus. Mais les auteurs font remarquer que cette anesthésie locale n'est pas élective et qu'elle atteint toute la région, anesthésiant sinus et glomus carotidien ainsi que certains nerfs situés dans la région.

LABORIT propose comme hypothèse, une inhibition des baro-récepteurs sino-carotidiens par le gamma-OH. Mais les auteurs eux-mêmes font remarquer que chez le lapin la dose minimale efficace sur les baro-récepteurs est très proche de celle qui agit sur les centres vaso-constricteurs supérieurs et médullaires en les inhibant par repolarisation.

Chez le chien, CAHN et coll. ont étudié le débit cardiaque minute, le débit systolique,-min., la résistance périphérique vasculaire. Pour ces auteurs "le gamma-OH paraît n'avoir que peu d'influence sur la pression artérielle, lorsque celle-ci peut être considéré comme normale ; par contre dans deux cas où nous avons provoqué une hypotension par une irritation du vague au cou, le gamma-OH s'est montré capable d'augmenter notablement la pression artérielle. Cet effet s'est manifesté durant plus de 30 mn."

"Chez le chien à pression normale, dans tous les cas, le débit cardiaque est réduit après administration de gamma-OH. Cette réduction si elle est importante entraîne une baisse de la pression artérielle, elle s'accompagne alors, d'une diminution du volume de l'ondée systolique chez les chiens hypotendus".

" L'augmentation de la pression artérielle ne s'accompagne pas obligatoirement d'une augmentation du débit cardiaque ou du volume de l'ondée systolique".

" Par contre dans 3 cas sur 4 et plus spécialement chez les chiens hypotendus, les effets du gamma-OH se traduisent par une augmentation de la résistance périphérique. L'enregistrement de la pression artérielle a permis de constater surtout chez les chiens hypotendus que la force de la systole ventriculaire se trouvait nettement augmentée après administration de gamma-OH".

LEBARS et Mme SABATIER (thèse J. SEEBACHER) ont étudié l'action du gamma-OH sur le pneumogastrique :

"Chez le chien anesthésié au chloralose uréthane on enregistre la pression artérielle. l'excitabilité du pneumogastrique est testée :

- a - directement, par excitation de l'extrémité périphérique de ce nerf sectionné au cou,
- b - indirectement, par injection d'adrénaline.

On administre 200 mg/kg de gamma-OH en injection rapide au niveau de la saphène.

On pratique de nouveau les tests :

- a - l'excitation qui n'entraînait qu'une simple bradycardie provoque l'arrêt cardiaque,
- b - l'injection d'adrénaline détermine une bradycardie réflexe, alors que la même dose, avant gamma-OH était simplement hypertensive.

Il faut ajouter que l'hyperexcitabilité du vague semble prédominante. Les variations individuelles sont très importantes et on a pu constater des phases d'hypo-excitabilité. Ni la durée d'action, ni son intensité n'ont pu être déterminées, également en raison de grandes variations individuelles. On obtient même l'effet inverse en augmentant les doses".

Expérimentalement il est également des manifestations métaboliques :

Chez le lapin (BRUE - BARON - LABORIT) arythmie et extra-systoles ventriculaires qui cèdent à l'injection de chlorure de potassium.

Chez le chien (CAHN et coll.) "le gamma-OH paraît avoir sur le myocarde des effets métaboliques que nous pouvons seulement juger pour l'instant sur la disparition des anomalies E.C.G. portant sur l'onde T et le segment ST".

Sur l'oreillette isolée:

LABORIT et coll. , CAHN et coll. dont les avis diffèrent quant aux effets du gamma-OH sur l'oreillette maintenue en survie à 37° (peu d'effets pour les premiers effets chronotropes et inotropes négatifs pour les seconds) semblent d'accord pour dire que la drogue renforce les contractions myocardiques en hypothermie et permet dans certains cas le maintien des contractions pour des températures de 5 à 10°.

Dans des conditions anoxiques, chez la souris (CAHN et Coll.) le gamma-OH à la dose de 500 mg/kg injectés une demie heure avant l'anoxie double pratiquement le temps de survie du cœur. Cet effet est annulé par le 2-4-dinitrophénol qui lui-même réduit considérablement le temps de fonction du cœur. L'acide mono-iodo-acétique qui normalement réduit le temps de survie voit en présence du gamma-OH ses effets annulés. En présence de thyroxine l'action protectrice du gamma-OH est réduite de façon significative. Ces faits plaident en faveur de l'utilisation du gamma-OH par le cœur même dans des conditions anoxiques, du moins tant que l'oxydation des phases du cycle de l'acide citrique est encore possible. Cette utilisation rappelle par bien des points celles des acides gras semble-t-il.

Au point de vue vaso-motricité (H. LEBARS et BOUSICAUX)

- Vaso-motricité rénale :

50 à 100 mg de produit injectés dans le circuit de perfusion auraient une légère action vaso-dilatatrice.

- Vaso motricité périphérique :

elle a été étudiée par perfusion de membre postérieur de chien à débit constant.

A partir d'une dose de 2 mg injectée directement dans l'artère fémorale, on observe une légère action vaso-dilatatrice ; action qui devient particulièrement nette à la dose de 5 mg on observe alors une diminution nette de la pression de perfusion de l'ordre de 6 cm de Hg, mais cette action est fugace, elle dure 30 secondes environ à la suite de quoi on n'observe pas de modification par rapport à l'état antérieur.

- Vaso-motricité coronarienne :

étudiée par perfusion à débit constant des vaisseaux coronariens (technique de BINET et BURNSTEIN) 50 mg de gamma-OH injectés directement dans le circuit de la perfusion provoquent une légère vaso-dilatation. A 100 mg la vaso-dilatation est un peu plus nette.

2 - Chez l'homme :

Le gamma-OH donne une bradycardie qui reste souvent modérée et répond en général bien à l'atropine. Cette bradycardie s'accompagne d'hypertension. La circulation périphérique est bonne et le malade est bien rose.

On a discuté du mécanisme de cette bradycardie avec hypertension. Si elle était d'origine vagale, logiquement elle s'accompagnerait d'hypotension. Cependant, flaxedil et atropine, anticholinergiques, s'opposent à cette bradycardie. Peut être peut-on interpréter cette bradycardie comme la conséquence d'une modification du gradient ionique K_i/K_e avec augmentation du potassium intra-cellulaire. Ces manifestations pourraient passer pour vagues puisque l'action de l'acétylcholine sur la fibre cardiaque peut être envisagée comme une augmentation de la perméabilité membranaire (WEIDMANN cité par LABORIT).

Elle n'est pas la réponse à l'hypertension car celle-ci n'atteint jamais des chiffres tels qu'ils justifient d'une telle correction.

Peut-être est-elle en rapport avec l'inhibition des terminaisons sensibles de l'oreillette responsables du réflexe de BAINBRIDGE, par un mécanisme analogue à celui du GABA dans son action sur les stretch-récepteurs (H. LABORIT).

L'hypertension serait pour LABORIT une réponse aux stimuli nociceptifs chez un malade insuffisamment analgésié, par mise en jeu d'un arc réflexe sous-cortical à point de départ des zones opératoires aboutissant à une libération d'adrénaline. En fait elle existe même chez un sujet qui ne souffre pas, et elle ne s'accompagne pas de vaso-constriction.

Peut-on alors attribuer cette hypertension à une action directe sur le myocarde ? Le gamma-OH augmente la résistance du coeur à l'anoxie. Sur l'oreillette isolée, il maintient la tonicité du myocarde auriculaire à des températures où normalement se produit l'arrêt de la fonction. Cette action est peut-être métabolique puisque le gamma-OH est un substrat lipidique et que les hydrates de carbone ne représentent que 35 % du métabolisme cardiaque.

Peut-être peut-on là aussi invoquer l'inhibition des baro-récepteurs sino-carotidiens par mécanisme analogue à l'inhibition des stretch-récepteurs par le Gaba.

SUR L'E.C.G.

pour LABORIT il ne donne pas d'anomalies en dehors de la bradycardie et parfois des signes d'hypokaliémie avec aplatissement de l'onde T.

Pour DU CAILAR et HERAIL les perturbations constatées portent essentiellement sur l'onde P (aplatie élargie, accompagnée d'un décalage PQ il y a souvent un allongement de l'espace PR) puis sur l'onde T (d'amplitude très augmentée, symétrique avec une base élargie un sommet arrondi). Sur l'espace ST (élargi avec une forme caractéristique en cuvette et un décalage positif par rapport à PQ). Ils notent en outre une bradycardie et des troubles du rythme, plus rares, du type arythmie extra-systolique avec prédominance des extra-systoles de type ventriculaire ; dans 5 cas sont apparus des fibrillations auriculaires dont deux au cours de commissurotomies mitrales ; dans les 3 autres cas qui ne relevaient pas de la chirurgie cardiaque, 2 fois ces fibrillations ont cédé spontanément une fois l'arythmie complète n'a cédé qu'après injection de 3 g de ClK. Les auteurs retiennent deux explications : E.C.G. dits "d'hypervagotonie" ou E.C.G. dits "d'hypokaliémie". Mais pour certains, LARCAN en particulier, ces E.C.G. dits d'hypervagotonie pourraient être des E.C.G. d'hyperpolarisation.

Les modifications de l'onde P pourraient aussi être dues à l'inhibition de réflexe de BAINBRIDGE qui si elle donne une bradycardie, permet également aux cavités cardiaques de se dilater sans réagir (Thèse J. SEEBACHER).

VIII - ACTION SUR LA CONSOMMATION D'OXYGÈNE

La consommation d'oxygène reste inchangée et c'est là une des originalités du produit que de ne pas inhiber les processus oxydatifs.

IX - ACTION SUR LA THERMOREGULATION

Le gamma-OH est faiblement hypothermisant et cela probablement par augmentation de la thermolyse puisque les processus oxydatifs restent inchangés.

Il diminue nettement les réactions au froid, probablement par action sur l'hypothalamus postérieur. Aux basses températures, il a une action de protection cardiaque.

X - ACTION SUR LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

Le gamma OH est susceptible d'augmenter les réactions de l'organisme aux stimulations du vague d'où l'utilité d'une prémédication atropinique, surtout chez un vagotonique.

XI - ACTION SUR LES PARENCHYMES HEPATIQUE ET RENAL

On a vérifié histologiquement le foie et le rein des animaux après étude de la toxicité aiguë et chronique, sans jamais trouver d'altérations. Le flux rénal n'est pas diminué et le malade peut uriner sur la table ou dès son retour au lit.

XII - ACTION SUR LES CONSTANTES SANGUINES

La plus constante est l'hypokaliémie entraînée sans hyperkaliurie donc par hyperkalicytie. Cette modification du rapport K_i/K_e est encore aggravée par l'association aux neuroplégiques aux perfusions de sérum glucosé avec insuline et peut présenter un certain danger cardiaque à corriger systématiquement.

ROSENGARTEN a montré qu'il entraînait une certaine hyperglycémie et surtout une baisse importante du cholestérol sérique.

Le gamma OH diminue le catabolisme azoté et favorise la lipogénèse. Il ne subit pas la β -oxydation et son administration n'entraîne pas l'apparition de corps cétoniques urinaires;

XIII - ELEMINATION

Il n'est éliminé que pour 15 % de la dose injectée par le rein et ceci dans les 5 heures qui suivent son injection. Il est donc en grande partie métabolisé.

Des dosages effectués sur des coupes de cerveau ont montré que si dans certains cas la teneur en GABA semblait augmentée, il y a apparition d'un nouvel acide aminé en core à l'étude.

XIV - CORRELATIONS AVEC LES AUTRES DROGUES

Le gamma-OH potentialise les curares, les barbituriques, les neuroplégiques, les morphinomimétiques (s'en méfier chez la femme enceinte). Il possède une action protectrice vis à vis des convulsions liées à l'injection de strychnine cardiazol isoniazide.

Il est antagoniste de l'adrénaline. Cet antagonisme peut s'expliquer dans l'hypothèse de l'orientation des voies métaboliques de LABORIT : l'adrénaline accélère la réduction du T.P.N. donc l'orientation vers le cycle de Krebs, ce qui expliquerait le retard à l'installation du sommeil après libération d'adrénaline au cours du stress.

Enfin on peut utiliser dans certains cas comme antidote l'amino-éthyl-thiouranium.

XV - ACTION RADIO-PROTECTRICE

Expérimentalement on lui a trouvé une certaine action radio-protectrice.

oOo

CONCLUSIONS

Ainsi les caractéristiques essentielles du gamma-OH sont :

- sa très faible toxicité
- l'absence de dépression respiratoire
- son action toni-cardiaque, hypertensive, et bradycardisante, vasodilatatrice coronaire, rénale et périphérique.
- son action hypnogène para-physiologique avec résolution musculaire et relâchement glottique.
- le fait qu'il ne perturbe pas les processus oxydatifs, qu'il est métabolisé et qu'il diminue le catabolisme azoté .

Ces qualités justifient son emploi thérapeutique :

I - D'ABORD EN ANESTHESIE

- Chez le taré surtout sauf l'alcoolique , l'épileptique.

Il est particulièrement utile chez le vieillard , l'insuffisant respiratoire, l'insuffisant hépatique et rénal.

- Chez le choqué et en chirurgie d'urgence

où il permet une intubation sans curare, chez le sujet non à jeun où il améliore par lui-même l'état tensionnel.

- En anesthésie obstétricale

où il améliore la dynamique utérine et surtout où l'on apprécie l'absence d'effet dépressur respiratoire.

- En anesthésie au lit du malade

- pour pansement des grands brûlés
- pour épuration rénale chez les pusillanimes

- pour les examens radiologiques longs et demandant souvent des manipulations du malade dans des salles moins bien adaptées que les salles d'opérations en particulier en neuro-chirurgie.

II - EN REANIMATION

- pour diminuer le catabolisme azoté toujours exagéré après l'agression chirurgicale
- en réanimation respiratoire pour faciliter l'adaptation à un respirateur artificiel.

III - DANS DIVERSES CIRCONSTANCES

En psychiatrie il a été utilisé notamment dans les états anxieux aigus
(H. DANOU, BOILEAU, S. LAIRTUY, P. LAB, E. LEVY, S. RUFFIOT, H. LABORIT)

oOo

DEUXIEME PARTIE

RAPPEL SUCCINCT DES PRINCIPES DE L'ANESTHESIE EN OBSTETRIQUE ET EN PARTICULIER POUR LES INTERVENTIONS CESARIENNES

L'opération césarienne représente la charnière entre la chirurgie générale et l'obstétrique. Les particularités de l'anesthésie tiennent d'une part à la présence de l'enfant, d'autre part aux exigences particulières de la mère variables avec les circonstances dans lesquelles s'impose cette intervention : césarienne prophylactique césarienne après épreuve du travail ou césarienne d'urgence.

LA MERE

se présente le plus souvent dans des conditions peu chirurgicales.

- Il existe en général une hypotension physiologique, une instabilité neuro-végétative, une gêne à la ventilation pulmonaire du fait du refoulement des anses intestinales sous le diaphragme par l'utérus gravide.

- La césarienne peut terminer une épreuve du travail la mère est alors fatiguée, souvent anxieuse, Elle a parfois reçu dans les heures qui ont précédé divers analgésiques qui risquent de majorer le danger de l'anesthésie.

- Enfin cette intervention peut s'imposer d'urgence devant une hémorragie, une souffrance foetale. Il s'agit alors d'une femme non préparée, parfois choquée, ayant le plus souvent l'estomac plein soit du fait d'un repas récent soit par suite du retard du transit, physiologique chez la femme enceinte.

Là comme en chirurgie il faudra tenir compte du terrain de l'opérée : asthmatique, cardiaque, ou insuffisant respiratoire.

L'ENFANT

Avant la naissance, l'enfant est en relation avec l'organisme maternel par l'intermédiaire du placenta. Celui-ci règle les échanges nutritifs et respiratoires. Il laisse passer les molécules suffisamment petites (de poids moléculaire inférieure à 103.000) et les gaz dont la diffusion est réglée par leur différence de concentration de part et d'autre des villosités placentaires.

C'est ainsi qu'est assurée l'oxygénation du fœtus in utero. La saturation en oxygène du sang maternel est de 95 % donc inférieure à celle de la femme adulte normale (98 %) par suite d'une augmentation de la masse plasmatique.

La saturation du sang fœtal est estimée à 50 %. Mais le fœtus est capable d'utiliser toute sa réserve d'oxygène car son sang est chimiquement différent de celui de sa mère. La présence de l'hémoglobine fœtale explique cette différence d'affinité. Ainsi des variations minimales de la pression partielle entraîneront des variations importantes de la saturation. Ce mécanisme est un facteur de protection pour le fœtus.

A la naissance l'enfant doit être capable d'assurer sa propre oxygénation. Les centres respiratoires déclenchent la première inspiration. Ils sont eux-mêmes stimulés par voie réflexe par les stimuli cutanés, et par voie centrale par l'augmentation du taux de CO₂ sanguin, à la suite de la ligature du cordon.

Les anesthésiques pourront donc avoir une double action :

. action directe toxique sur les centres respiratoires s'ils passent la barrière placentaire ; et le fœtus est pour une dose égale plus sensible que sa mère.

. action indirecte anoxique si l'oxygénation maternelle ou les échanges placentaires ont été perturbés.

Donc le risque principal est l'anoxie fœtale (on admet qu'une anoxie guérit sans séquelles si elle dure moins de 5 minutes).

En conclusion l'anesthésiologiste doit permettre de mettre au monde, avec le maximum de confort pour le chirurgien, le minimum de risques pour la mère, un enfant qui n'aura pas souffert de l'intervention et sera capable d'assurer normalement son oxygénation.

Pour satisfaire à ces impératifs, de nombreuses techniques ont été employées successivement :

- anesthésie locale sans danger pour l'enfant mais pénible pour la mère et le chirurgien.

- rachianesthésie parfaite pour l'enfant mais de technique difficile et qui n'est pas sans présenter quelques risques pour la mère.

- . local : hémorragie, infection
- . respiratoire par paralysie centrale ou périphérique
- . cardiaque : collapsus cardio-vasculaire
- . neurologique fréquent : céphalées, paralysie du VI - syndrome de la queue de cheval.....

- anesthésie par inhalation

. soit de chloroforme très toxique en particulier pour le foie, et danger de syncope adrénalino-chloroformique chez une femme anxieuse et non préparée.

. soit de cyclopropane qui traverse immédiatement la barrière placentaire mais s'élimine rapidement si on arrête son administration avant ligature du cordon. Cependant il est émétisant, cardiotoxique, et expose au risque de surdosage.

. soit d'éther d'abord utilisé avec l'appareil d'ombrédanne puis suivant la technique protoxyde d'azote -éther, enfin parfois précédé d'une induction au pentothal. Il traverse la barrière placentaire mais bien que narcotique pour l'enfant, il respecte, théoriquement, sa respiration. Cependant TAYLOR dosant la saturation en oxygène du sang artériel du nouveau-né normal a établi que de 50 % à la naissance elle s'élève à 98 % après une ou deux heures. Chez l'enfant extrait par césarienne, sous anesthésie à l'éther le chiffre de 90 % n'est atteint qu'après trois heures. D'autre part il est émétisant.

. soit de protoxyde d'azote qui nécessiterait son emploi à une concentration incompatible avec une oxygénation correcte.

. soit de fluothane qui provoque une bradycardie, une hypotension, une accélération du rythme respiratoire qui nuit à l'oxygénation.

- anesthésie intra-veineuse

par injection de pentothal, dépresseur respiratoire, qui traverse la barrière placentaire en un temps variable suivant les écoles (7 à 15 minutes) et peut entraîner une apnée chez l'enfant. Son emploi nécessite donc l'extraction de l'enfant dans les sept minutes qui suivent l'injection. Ce délai ne laisse pas au chirurgien le libre choix de sa voie d'abord et il impose de n'endormir la malade qu'au dernier moment, après aseptie et mise en place des champs, le chirurgien étant prêt bistouri à la main.

D'autre part, il expose au risque de vomissement, au bronchospasme et au laryngo spasme surtout chez des malades non prémédiquées et anxieuses. La réduction voulue de prémédication contribue d'ailleurs à élever le métabolisme de base de la malade ce qui imposera l'administration d'une dose supérieure de drogue.

La multiplicité de ces méthodes dont plusieurs sont encore utilisées couramment montre assez que l'anesthésie idéale pour la césarienne n'a pas encore été trouvée.

Le gamma-OH nous a paru intéressant dans cette application par le fait

- qu'il n'est pas dépresseur respiratoire
- que le temps d'extraction est indifférent

Nous l'avons utilisé dans 50 césariennes. Après avoir présenté nos observations, nous comparerons nos résultats avec des statistiques antérieures et nous essaierons d'en tirer les conclusions.

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE					NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine	Analgésiques		
1	28	Souffrance foetale	1 h.	20'	atropine IV	4 g	0,20 g	40 mg	Dolosal : 50 mg	10 après 1 minute de réanimation (O ₂ + aspirations)	
2	38	Cés. prophylactique (obésité + pré-diabète)	1 h. 1/2	25'	atropine IV	4 g	0,20 g	60 mg	Dolosal : 30 mg	10	
3	40	Souffrance foetale	1h.40'	15'	atropine IV	4 g	0,20 g.	40 mg	Dolosal : 100 mg	10	
4		Césarienne itérative (bassin + néphropathie légère)	1h.1/2	20'	atropine IV	3 g	0,20 g	40 mg	Dolosal : 100 mg	10	
5	20	Bassin	1h.35'	40'	atarax scopolamine	3 g	0,20g	0	Dolosal : 30 mg	10	Bradycardie de 90 à 50 cédant spontanément en 5 minutes. Poussées hypertensives de 10 à 15 lors de la mise en place des compresses abdominales, puis stabilisation à 14.
6		Placenta praevia	1 h.	30'	atarax atropine	4 g	0,20 g	80 mg	Dolosal : 25 mg	10	Poussée hypertensive de 11 à 14 avant l'incision.
7	24	Césarienne + stérilisation (bassin +pp)	1h.1/2	15'	atropine IV	6 g	0,50 g	80 mg	Dolosal : 100 mg	10	
8	27	Bassin	1h.1/2	20'	atropine IV	4 g	0,20 g	80 mg	Dolosal : 100 mg	6	Extraction difficile sur siège forcé sur tête dernière à dégluti

réanimation:
aspiration
RA au masque
microne
sonde gastrique
crite en 2'

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE					NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine	Analgésiques		
9		Césarienne + stérilisation - Bassin	1 h.	15'	atropine IV	4 g	0,15 g	80 mg	0	10	
10		Souffrance foetale	1h.1/4	15'	atarax atropine	4 g	0,20 g	60 mg	palfium : 3 mg	10	Agitation au réveil
11	27	Bassin	1h.1/2	20'	atropine IV	4 g	0,30 g	40 mg	palfium : 4 mg	8	
12	36	Bassin	1 h.	15'	atarax) IM atropine) 10' avant le G-OH injection d'hydergine	3 gr	0,15 g	40 mg	Dolosal : 50 mg	10	La T.A. passe de 11 à 12 un peu après la naissance de l'enfant.
13	40	Bassin	1h.1/4	25'	Atarax atropine	4 g	0,15g	40 mg	0	10	Poussée hypertensive de 14 à 16 à l'incision
14	30	Bassin	1 h.	20'	atarax atropine	4 g	0,15 g	40 mg	0	10	aspiration O2 cris spontanés en 1'
15	37	Césarienne + exploration pour néo du col	1 h.	20'	hydergine atarax atropine	4 g	0,35 g	100 mg	0	10	Chute tensionnelle de 12 à 9 à l'injection retour progressif à 12.
16		Césarienne itérative + stérilisation pour bassin	1h.1/2	20'	atarax atropine hydergine	4g	0,20 g	60 mg	Palfium : 2 mg	10	Poussée hypertensive de 13 à 16 à l'incision - agitation au réveil
17		Ile césarienne pour diabète.	1h.1/4	15'	atarax atropine hydergine	4 g	0,20	60 mg	Dolosal : 60 mg	9	Poussée hypertensive de 13 à 15 à l'incision

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE				NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	Prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine		
18	35	Bassin rétréci chez une primipare âgée avec PP latéral, et présentation de l'épaule.	1h.40'	25'	atropine IV	4 g -	0,20	100 mg	7 à la naissance 10 après l' avec aspiration et O ₂	Poussée hypertensive de 10 à 14 à l'incision - extraction difficile
19	33	Bassin	1h.1/4	10'	atarax atropine	3 g	0,15	60 mg	10	
20	37	Myoectomie antérieure - Bassin rétréci + siège	1h.1/4	10'	atarax atropine hydergine	4 g	0,20 g	60 mg	8 à la naissance 10 après l' d'aspiration et d'oxygénation	
21	40	Présentation de l'épaule	1h.1/4	15'	Atarax atropine	3 g	0,15 g	80 mg	10	
22	28	Isotimmisation	1 h.05'	15'	atropine IV	4 g	0,10 g	80 mg	10	Poussée tensionnelle de 12 à 14 à l'incision
23		Echec de forceps avec rupture vésicale	1h.25'	15'	atarax scopolamine hydergine	4 g	0,10 g	80 mg	10	Chute tensionnelle de 12 à 11 puis HTA à 15 après extraction de l'enfant. Agitation et vomissement au réveil.
24	34	Césarienne itérative + stérilisation	1h.1/2	20'	atarax scopolamine hydergine	4 g	0,15	80 mg	10	Poussée hypertensive de 13 à 15.
25	31	Bassin rétréci chez une achondroplase	1 h.	20'	atarax scopolamine hydergine	3g	0,20	40 mg	10	
26	27	Césarienne itérative + stérilisation	1h.10'	20'	atarax atropine hydergine	3,5 g	0,15 g	40 mg	10 enfant malformé	Au début légère bradycardie avec TA passant de 13 à 12 puis à l'incision HTA à 17 sans hyperventilation ni tachycardie.

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE						NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	Prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine	Analgésiques			
27	26	Césarienne pour HTA et obésité	1h.20'	30'	atarax atropine hydergine	3 g	0,10 g	20 mg	0	7	aspiration O2 cris spontanés en 2'	Bradycardie très nette pendant 1 ^{re} injection de G-OH (80-50) avec chute tensionnelle 14 - 10 - amélioration par atropine.
28	34	Césarienne itérative pour bassin	1 h.	15'	atarax atropine hydergine	3,5 g	0,10	60 mg	Dolosal : 60 mg	10		
29	41	Bassin	1h.1/4	15'	atarax atropine	6 g	0,20 g	120 mg	0	10		Anesthésie très agitée au début avec toux. Chute tensionnelle de 12 à 10 avant l'extraction puis HTA à 16
30	29	Bassin - césarienne + stérilisation	1h.1/4	25'	atarax atropine	5 g	0,15	100 mg	Dolosal : 100 mg	10		HTA (12-17) au moment de l'incision, HTA persistant pendant toute l'intervention
31		Bassin : 2 ^e césarienne	1 h.	20'	atarax scopolamine hydergine	4 g	0,15	40 mg	0	7 à la naissance 10 après une minute de réanimation : O2 + aspiration + micorène.		Poussée tensionnelle de 12 à 15 au moment de l'incision et de la mise en place des compresses Retour spontané progressif à 12 - extraction difficile; siège
32		Rupture utérine datant de 12 h.	1h.1/4	10'	atropine IV	3 g	0,15	80 mg	Palfium : 5 mg		Enfant mort : inondation bronchique par du sang et du liquide.	Intubation sous célocurine à cause de vomissements importants suites simples, gaz au 3 ^e jour

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE	Prémédication	Gamma-OH	Panthoth	Gallamine	ANALGESIQUES		NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction									
33	21	Cés. prophylactique: diabète	1 h.	30'		atropine IV	4 g	0,15 g	80 mg	Dolosal : 100 mg		10	
34	37	Bassin : césarienne + stérilisation	2 h.	30'		atarax hydergine scopolamine	4 g	0,15 g	40 mg	Dolosal : 100 mg		10	Chute tensionnelle à l'injection de gamma-OH (13 - 10) Retour progressif à la normale. Réanimation : sang + subtosan.
35	37	mortinatalité	1 h.	25'		atarax hydergine scopolamins	4 g	0,10 g	40 mg	0		10	Chute tensionnelle à l'injection de Gamma-OH : 15 - 11 Retour progressif à la normale
36	33	Méo du col	1h.10	15'		atropine IV	4 g	0,20	80 mg	Dolosal : 80 mg		10	Chute tensionnelle à l'injection de gamma-OH parallèle à une bradycardie (68 - 60) (TA- 14 - 10) Retour à la normale en 10 minutes.
37	32	Bassin : 2e césarienne	45'	20'		atarax scopolamine	4 g	0,15	40 mg	Dolosal : 30 mg		6-10 après une minute d'aspiration + oxygénation	
38		mortinatalité				alarax hydergine atropine						10	
39	23	Bassin : 2e césarienne	1 h.	20'		atarax atropine	4 g	0,20	40 mg	Dolosal : 80 mg		10	
40	34	Placenta praevia hémorragie depuis 3 heures	1h.1/4	25'		spasalgine - atarax atropine	4 g		40 mg	Dolosal : 100 mg		7 à la naissance 10 après 2 minutes de réanimation aspiration 02 micorène	

N°	AGE	INDICATION	DUREE		ANESTHESIE				NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	Prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine		
41	31	Lésion chirurgicale du col après forceps	1 h.	15'	atarax atropine hydergine	4 g	0,15 g	40 mg	Dolosal : 80 mg	10
42	33	Bassin	1 h.	20'	atarax scopolamine hydergine	4 g	0,20 g	40 mg	Dolosal : 60 mg	10
43	33	Césarienne prophyl. diabète	1h.20	25'	atropine IV	3 g	0,10		Dolosal : 80 mg	10 TA avt injection : 8 1/2 après injection du gamma-OH arrêt respiratoire - pouls imperceptible, remontée ten- sionnelle spontanée à 13 sans hyperventilation
44	28	Bassin	1 h.	25'	atropine scopolamine hydergine	4 g	0,10	40 mg	Dolosal : 60 mg	10 Hypertension de 10 à 15
45	32	Isoimmunisation	1 h.	20'	atarax scopolamine hydergine	6 g	0,30 g	100 mg	palfium : 5 mg	10 Malade obèse
46	33	césarienne prophyl. pour néphropathie	1 h.	25'	atarax scopolamine hydergine	5 g	0,10	40 mg	palfium : 3 mg	8 à la nais- sance 10 après 30" d'aspiration prématuré 8 mois 2 kg 650 extraction difficile - pous- sée hypertensive de 10 à 15
47	28	iso-immunisation	1 h.	20'	atarax atropine	4 g	0,15	80 mg	palfium : 5 mg	10 Chute tensionnelle après après injection du gamma- OH de 13 à 9, puis retour progressif à la normale.
48	32	Périnée chirurgica) césarienne + stérifi- cation	1 h. 1/2	35'	atarax scopolamine hydergine	4 g	0,15	80 mg	Dolosal : 30 mg	10 Chute tensionnelle de 11 à 9 à l'injection de gamma-OH puis poussée hypertensive à 15, poussée hypert. qui a commencé avant l'incision.

N°	AGE	INDICATIONS	DUREE		ANESTHESIE					NOUVEAU-NE	REMARQUES
			Totale	avant extraction	Prémédication	Gamma-OH	Pentoth.	Gallamine	Analgésiques		
49		Bassin 2e césarienne	1h.1/4	25'	Atarax scopolamine hydergine	5 g	0,15 g	40 mg	Dolosaal : 100 mg	10	
50	31	Césarienne prophylac- tique pour morbidité.	1h.1/4	35'	atarax scopolamine hydergine	4g	0,15g		Dolosaal : 60 mg	7 à la naissance 10 après 1 ^{re} dias- piration et d'o- xygénation au masque Enfant de 2 kg 160 prématuré : 8 mois 1 semaine	Chute tensionnelle initiale de 13 à 11 puis retour à la normale au moment de l'in- cision

NOS OBSERVATIONS

Ces cinquantes observations représentent les 50 césariennes qui ont été faites à la clinique obstétricale de l'hôpital Edouard Herriot d'octobre 1963 à octobre 1964.

L'AGE

des parturientes est compris entre 20 et 41 ans.

LES INDICATIONS

sont les suivantes :

A - Causes maternelles

1 - locales

dystocies osseuses :	24
placenta praevia :	3
déchirure antérieure périnéale ou échec de forceps avec lésion des parties molles :	3
rupture utérine	1
néo du col	2

2 - générales :

antécédents de mort foetale :	3
diabète :	4
incompatibilité rhésus :	3
néphropathie gravidique :	2

B - Causes ofetales :

souffrance foetale :	3
présentation incompatible avec un accouchement normal: (épaule)	2

8 césariennes ont comporté une stérilisation. Certaines de ces indications étaient d'ailleurs intriquées :

- bassin rétréci + siège + myomectomie antérieure
- bassin rétréci + placenta praevia + épaule
- bassin rétréci + néphropathie
- bassin rétréci + placenta praevia.

LA TECHNIQUE

A - Prémédication

- 14 malades n'ont reçu aucune prémédication en dehors d'I/4 mg d'atropine en IV sur la table d'opération.
- 12 malades ont reçu trois quart d'heure avant en injection intra-musculaire 1 ou 2 ampoules d'hydroxygine (atarax) et une ampoule d'atropine ou de scopolamine.
- 24 malades ont reçu en outre une ampoule d'hydergine.

Nous nous expliquerons plus loin sur les raisons qui nous ont amené à adjoindre l'hydergine à cette prémédication.

B - La technique à laquelle nous sommes arrivés est assez simple : l'injection de gamma-OH est pratiquée 5 à 10 minutes avant l'incision. Elle consiste en un mélange de 3 à 4 grammes de gamma-OH et de 0,15 ou 0,20 grammes de pentothal. L'anesthésie est entretenue par l'inhalation d'un mélange protoxyde d'azote/oxygène (protoxyde 70 %). La malade est en respiration spontanée, en circuit complètement ouvert avec la valve de ruben.

Nous avons en outre employé la gallamine (flaxédil) qui est injectée à la demande en général 40 mg dès le début de l'intervention.

Après la sortie de l'enfant, nous injectons par doses fractionnées, un analgésique : péthidine (Dolosal) ou dextromoramide (palfium).

La malade est mise en Trendelenbourg léger, ce qui explique que nous n'intubions pas systématiquement. Une seule de nos malades a été intubée pour risques de vomissement, dans un cas de rupture utérine, intubation sous gamma-OH et succinylcurarium.

Nous installons dès le début de l'intervention une perfusion, en général, du sang iso-groupe 500 cc.

Doses employées :

1 - Gamma-OH

Nous injectons le gamma-OH à la seringue lentement. Grâce à l'association avec une petite dose de pentothal, nous n'avons jamais observé de myoclonies gênantes et la perte de conscience est pratiquement immédiate. Cependant parfois la malade accuse une sensation de malaise et de mort immédiate. Nous n'avons jamais constaté d'apnée et la respiration est normale. Mais à ce stade si une stimulation est exercée, la malade réagit fortement. Il faut attendre 5 à 10 minutes pour que le stade chirurgical soit atteint, et que l'aseptie ou la pose de pinces puisse être faite.

La susceptibilité des malades au gamma-OH est extrêmement difficile à prévoir. En général, une dose de 3 à 4 grammes qui correspond à une dose de 60 mg par kilo de poids nous semble une base.

Le poids des parturiantes en fin de grossesse est variable entre 49 et 102 kg. Dans la majorité des cas nous avons employé 4 gr .

9 fois nous avons injecté 3 gr (obs. n° 4, 5, 18, 19, 21, 25, 27, 32, 43)

2 fois 3,5 gr (Obs. n° 26, 28)

3 fois 5 gr (obs. n° 30, 46, 49) et

3 fois 6 gr (obs. 7, 29, 45).

Quoi qu'il en soit avant la sortie de l'enfant, l'anesthésie n'est pas de très bonne qualité et souvent les malades réagissent au moment de l'incision par une hyperventilation, parfois très gênante qui peut aller jusqu'à 15 litres. Elle nous semble un témoin assez fidèle de la profondeur de l'anesthésie et nous permet d'apprécier la sensibilité au gamma-OH. Nous tolérons cette hyperventilation et quelques petites réactions jusqu'à la sortie de l'enfant. Cependant 7 malades ont présenté des réactions beaucoup plus importantes au moment de l'incision. Nous avons alors pratiqué une nouvelle injection de gamma-OH 3 fois de 1 gr et 4 fois de 2 gr, pour approfondir l'anesthésie.

Cette susceptibilité des malades ne semble pas dépendre de leur poids ni de l'importance de la prémédication.

2 - Curare

Nous avons employé que la gallamine. Bien que nous ayons signalé dans l'étude pharmacologique, l'action myorésolutive du gamma OH, il ne nous semble pas qu'il y ait diminution des doses de curare nécessaire par rapport à une anesthésie au pentothal par exemple. La majorité de nos malades ont reçu entre 40 et 80 mg de gallamine :

- 4 malades ont reçu entre 100 et 120 mg de gallamine (obs. n° 18, 29, 30, 45).

- 3 n'ont reçu aucun curare (obs. n° 5, 43, 50)

- enfin une n'a reçu que 20 mg (obs. n° 27).

OBSERVATION N° 27

Malade de 26 ans pesant 102 kg à qui on pratiquait une seconde césarienne prophylactique pour néphropathie gravidique avec hypertension et obésité.

Elle a reçu 3 gr de gamma-OH + 0;10 g de pentothal puis 15 minutes plus tard 20 mg de gallamine. Nous n'avons pas eu besoin d'analgésique après sortie de l'enfant. L'intervention a duré 1 h.20.

OBSERVATION N° 5

Malade de 20 ans pesant 66 kg. Première césarienne pour bassin chirurgical. Elle a reçu 3 gr de gamma-OH + 0,20 g de pentothal. Après sortie de l'enfant 40 minutes après l'injection initiale, nous avons injecté 30 mg de dolosal.

L'intervention a duré 1 h.35 et la malade n'a pas reçu de curare.

OBSERVATION N° 43

Malade de 33 ans, 73 kg, césarienne prophylactique pour diabète. Elle a reçu 3 g. de gamma-OH + 0;10 de pentothal et après la sortie de l'enfant 60 mg de péthidine.

L'intervention a duré 1 h.20 nous n'avons pas eu besoin de curare.

OBSERVATION N° 50

Malade de 31 ans, 56 kg. césarienne au début du neuvième mois pour antécédents de mort foetale in utéro. Elle a reçu 4 g de gamma-OH + 0,15 g de pentothal puis après naissance de l'enfant 60 mg de péthidine.

L'intervention a duré 1 h.1/4 nous n'avons pas injecté de curare.

OBSERVATION N° 11

Malade de 35 ans, césarienne pour bassin rétréci chez une primipare âgée avec placenta praevia latéral et présentation de l'épaule elle a reçu 4 g de gamma-OH + 0,20 g de pentothal puis 80 mg de gallamine avant sortie de l'enfant, 25 minutes après l'injection initiale.

L'intervention a duré 1 h.40, nous avons réinjecté après naissance de l'enfant 20 mg de gallamine et 60 mg de péthidine.

OBSERVATION N° 23

Malade de 41 ans qui a reçu 6 g de gamma-OH et 120 mg de gallamine dont 80 avant la sortie de l'enfant. Au début l'anesthésie a été très mouvementée avec toux et réactions motrices. Après naissance de l'enfant, nous n'avons pas eu besoin d'analgésique.

OBSERVATION N° 30

Malade de 29 ans, 85 kg troisième césarienne pour bassin rétréci, elle a reçu 5 g de gamma-OH + 0,15 g de pentothal et 100 mg de gallamine, et après sortie de l'enfant 100 mg de pethidine. L'intervention a duré 1 h. 1/4.

OBSERVATION N° 45

Malade de 32 ans, 88 kg, césarienne prophylactique pour iso-immunisation. Elle a reçu 6 g de gamma-OH + 0,30 g de pentothal et 100 mg de gallamine dont 80 avant l'extraction de l'enfant. Après la naissance nous avons injecté 5 mg de dextromoramide.

L'intervention a duré 1 h.

Nous remarquons que 3 malades sur les 6 qui ont reçu plus de 4 g de gamma-OH ont reçu aussi plus de 80 mg de gallamine, et 3 malades sur les 4 qui ont reçu peu ou pas de curare n'ont reçu que 3 g de gamma-OH. Il semble donc que pour les malades sensibles au gamma-OH, celui-ci ait une bonne action myorésolutive.

Quant à celles qui sont plus résistantes à l'action narcotique elles le sont également ou encore plus à l'action myorésolutive

3 - Analgésiques

Comme nous l'avons dit plus haut, l'anesthésie au gamma-OH seul n'est pas de bonne qualité. Si nous pouvions le tolérer pendant le temps court précédant la sortie de l'enfant, il nous a toujours fallu l'améliorer ensuite. Il semblait logique d'utiliser un analgésique, la seule composante analgésique apportée jusque là l'ayant été par le protoxyde d'azote. Nous avons utilisé la péthidine (29 fois de 25 à 100 mg) ou la dextromoramide (10 fois de 2 à 5 mg). 11 fois nous n'avons utilisé aucun analgésique.

Nous nous sommes basés sur la respiration de la malade pensant qu'une hyperventilation traduisait la souffrance.

Ne voulant pas administrer d'analgésique avant ligature du cordon, nous ne disposons que d'un temps limité entre sortie de l'enfant et fin de l'intervention, pour créer une analgésie valable sans en même temps entraîner une dépression respiratoire. La péthidine nous a paru mieux répondre à ce but. Avant la fin de l'intervention nous avons le temps d'injecter à la malade une dose de péthidine qui tout en la laissant en respiration spontanée crée une analgésie qui évite en général l'agitation au réveil.

SURVEILLANCE ET REANIMATION

A - La tension artérielle

Nous avons essayé dans la mesure du possible de noter la tension artérielle avant et après l'injection de gamma-OH avant toute manipulation de la malade, puis de la suivre au cours de l'intervention.

Nous avons observé une chute tensionnelle de l'ordre de 1 à 2 cm de mercure (Obs. n° 50, 48, 47, 36, 35, 34, 29, 27, 26, 23, 15) dès l'injection du gamma-OH + pentothal. Nous ne pensons pas que la faible dose de pentothal puisse en être responsable. A ce stade nous avons rarement observé une hypertension. Par contre, très souvent, il se produit une poussée hypertensive au moment de l'incision, ou de la mise en place des compresses abdominales, généralement concomitante d'une hyperventilation. C'est pourquoi nous sommes tentés de la rattacher à la souffrance de la malade. D'ailleurs cette poussée diminue souvent après extraction de l'enfant, peut-être grâce aux analgésiques.

B - Le pouls

Nous n'avons observé que trois fois une bradycardie nette (obs. n° 36, 27, 5) qui a cédé spontanément deux fois et une fois à l'injection d'atropine. Mais toutes nos malades ont reçu en prémédication un vagolytique et d'autre part la gallamine est tachycardisante.

C - Le saignement

Au début le saignement nous avait paru relativement important, et surtout gênant, saignement en nappe. Nous l'avons attribué à la poussée hypertensive et c'est pourquoi nous avons adjoint l'hydergine à la prémédication.

En fait, cela n'a pas modifié la courbe tensionnelle. La perte sanguine nous a paru diminuée mais nous n'avons pas fait de mesure précise et nous continuons à perfuser 500 cc de sang, quantité qui compense approximativement les pertes.

D - Les suites opératoires

Les suites opératoires sont bonnes. Le réveil survient environ deux heures après l'injection initiale, parfois agitée. Mais cette agitation cède très vite à une injection IM de péthidine. Une fois seulement, nous avons observé des vomissements (n° 23).

Le transit intestinal est accéléré et la majorité de nos malades ont leurs gaz avant la 48^e heure et quelques unes les ont dans les 24 premières heures.

L'ENFANT

Les enfants ont été extraits entre 10 et 40 minutes après l'injection initiale du gamma-OH.

Nous les avons notés d'après le test de Miss APGAR, de 0 à 2 pour chaque critère :

- respiration
- réponse à une excitation nasale
- coloration
- tonicité
- battements cardiaques.

Nous avons étudié également le délai d'apparition des premiers cris .

Sur 50 césariennes :

- 35 enfants ont eu la note 10. La plupart ont crié dès ligature du cordon, quelques uns ont crié moins d'une minute après, tout en présentant auparavant une ventilation normale.
- 9 ont eu à la naissance une note entre 9 et 7 :
 - . 7 ont crié en 1 minute
 - . 2 ont crié en deux minutes.

Après une réanimation simple consistant en aspiration naso-bucco-pharyngée et oxygénation au masque :

- 2 ont eu la note 6 :
 - . 1 a crié en 1 minute
 - . l'autre a crié en 2 minutes

Enfin 1 a eu la note 2 correspondant à la tonicité, mais n'a pu être ranimé. Parmi ces enfants :

4 étaient des prématurés :

- observation n° 45: césarienne pour iso-immunisation à 8 mois .
Enfant de 2 kg040, note 10.
- observation n° 46 : césarienne prophylactique pour néphropathie à 8 mois.
Enfant de 2 kg.650 note 8. Crie après 30 secondes d'aspiration.
- observation n° 47 : césarienne pour iso-immunisation, enfant de 2 kg.700 note 10.
- observation n° 50 : césarienne à 8 mois une semaine pour antécédents de mort foetale enfant de 2 kg160, note 7, crie en 1 minute après aspiration et oxygénation au masque.

- 5 ont été extraits par césarienne d'urgence :

- 3 pour souffrance foetale (obs. n° 1, note 10, obs. n° 3, note 10, Obs. n° 10, note 10).
- 2 pour hémorragie par placenta praevia (obs. n° 40, note 7, crié en 2 minutes, obs. n° 6, note 10)

- 3 enfants ont pu souffrir de l'extraction qui a été difficile :

- Obs. n° 8 : malade de 27 ans, 54 kg, première césarienne pour bassin chirurgical. L'enfant a été extrait 20 minutes après l'injection de départ (4 g de gamma-OH + 0,20 g de pentothal + 40 mg de gallamine). Il se présentait par le siège. L'extraction fut difficile avec forceps sur tête dernière. L'enfant avait visiblement inhalé du liquide amniotique. Noté à 6 à la naissance, il fut aspiré, oxygéné. Une sonde gastrique fut installée. Il reçut du micorène en gouttes. Les cris spontanés sont apparus 2 minutes après ligature du cordon et l'enfant est sorti en bonne santé du service.
- Obs. n° 18 : primipare âgée de 35 ans. Indication de césarienne pour placenta praevia latéral et présentation de l'épaule. L'enfant a été extrait 25 minutes après l'injection initiale (4 g de gamma-OH + 0,20 g de pentothal + 80 mg de gallamine) avec beaucoup de difficulté, tiré par les pieds. Note 7 à la naissance, il a crié en 1 minute après aspiration et oxygénation au masque.
- Obs. n° 31 : deuxième césarienne pour bassin chirurgical. Extraction difficile sur une présentation du siège, 20 minutes après l'injection initiale (4 g de gamma-OH + 0,15 g de pentothal + 40 mg de gallamine). Noté 7 à la naissance, il a crié en une minute après aspiration, oxygénation et administration de 2 gouttes de micorène.

- Le seul enfant mort de cette série est né après césarienne pour rupture utérine : (Obs. n° 32).

Malade amenée dans le service pour rupture utérine datant de douze heures. Les bruits du coeur étaient encore audibles avant l'intervention. Elle a reçu 3 g de gamma-OH + 0,15 g de pentothal. Elle a été intubée du fait de vomissements abondants sous succicurarium. Elle a enfin reçu 40 mg de gallamine. L'enfant a été extrait 10 minutes après l'injection de départ. Nous lui avons attribué la note 2 correspondant à la tonicité. Les battements du coeur n'étaient pas perceptibles. Nous l'avons intubé et aspiré puis oxygéné. L'aspiration a ramené du sang et du liquide abondant. Malgré l'administration de micorène, l'enfant n'a pu être ramené.

Il ne semble pas que la dose de gamma-OH intervienne dans les résultats. En effet, sur les 6 observations dans lesquelles nous avons utilisé plus de 4 g de gamma-OH, 5 fois les enfants ont eu la note 10 (obs. n° 7, 29, 30, 45, 49).

COMPARAISON DE NOS RESULTATS AVEC DES STATISTIQUES ANTERIEURES

Nous nous reportons à la thèse de M. CHOULET (1952) qui présente 50 observations de césarienne réalisée également à la clinique obstétricale de l'hôpital Edouard Herriot. Celles-ci avaient été faites sous anesthésie générale à l'éther après induction au "Nesdonal". Les résultats avaient été les suivants :

- 21 cas d'enfants vigoureux, ayant crié dès leur sortie de l'utérus soit 42 %
- 13 cas d'enfants nés endormis, c'est-à-dire respirant régulièrement, mais ne criant pas ; le premier cri est survenu après quelques minutes sans qu'il ait été besoin d'effectuer des manoeuvres particulières soit 26 %.
- 8 cas de mort apparente ayant nécessité des manoeuvres de réanimation pendant moins de 5 minutes, soit 16 %.
- 6 cas de mort apparente ayant nécessité des manoeuvres de réanimation pendant plus de 5 minutes; soit 12 %
- 2 enfants morts à la naissance soit 4 %

Dans la thèse de C. LEFRANC faite à Paris portant sur 221 césariennes réalisées à l'hôpital Foch au cours des années 1956, 1957, 1958, avec différents modes d'anesthésie, nous relevons :

- pour les anesthésies pratiquées sous cyclopropane (73,99 % de cas soit environ 163 cas) :

. cri immédiat	22,94 %
. réanimation de moins de 5 minutes	43,93 %
. réanimation de 5 à 10 minutes	21,93 %
. réanimation de plus de 10 minutes	9,24 %
. décès à la naissance ou dans les 24 h.	2,31 %
- avec le penthiobarbital (21,09 %, des cas soit environ 47 cas) :

. cri immédiat	32,43 %
. réanimation de moins de 5 minutes	37,83 %
. réanimation entre 5 et 10 minutes	21,62 %
. réanimation de plus de 10 minutes	5,45 %
. décès à la naissance ou dans les 24 h.	2,72 %

- Dans notre série de 50 cas nous pouvons conclure aux résultats suivants :

. cri immédiat	70 %
. réanimation de moins de 2 minutes	18 %
. réanimation de plus de 2 minutes	0 %
. décès à la naissance	2 %

Donc, si l'on excepte le taux de mortalité qui ne paraît pas dépendre d'ailleurs du type d'anesthésie mais des conditions dans lesquelles on a été contraint de pratiquer une césarienne le gamma-OH constitue certainement un progrès.

L'état de l'enfant de façon générale paraît beaucoup plus satisfaisant par comparaison avec les méthodes précédemment utilisées.

Il a en outre d'autres avantages :

- . il est d'emploi agréable pour la malade,
- . il semble améliorer les suites avec accélération du retour du transit,
- . enfin pour le chirurgien qui peut désormais choisir librement sa voie d'abord, le gamma-OH apporte un confort appréciable.

Ces avantages et en particulier la sécurité du nouveau-né nous font oublier les inconvénients de son emploi :

- . anesthésie légère
- . modification tensionnelle
- . parfois agitation au réveil.

ESSAI DE SYNTHÈSE

Nous avons consacré ce travail à l'étude d'un nouveau narcotique le gamma-hydroxy-butyrat de sodium.

Dans la première partie, après avoir essayé de dégager l'évolution des idées dans la conception de l'anesthésie, nous avons présenté le gamma-OH, synthétisé par LABORIT qui le considère comme un narcotique physiologique, agissant par l'intermédiaire de l'orientation des voies métaboliques en tant qu'oxydant du T.P.N. Son étude pharmacologique nous a montré son originalité : narcotique, myo-résolutif, non dépresseur respiratoire, ne modifiant pas les processus oxydatifs. Nous avons tenté de rapporter fidèlement les différentes hypothèses qui peuvent expliquer son mode d'action en particulier sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Nous avons conclu en rapportant les expériences et l'opinion de ceux qui nous ont précédé dans l'utilisation du gamma-OH notamment en neuro-chirurgie, en chirurgie générale et en chirurgie gériatrique.

Dans la seconde partie, nous présentons notre expérience du gamma-OH en obstétrique, dans son emploi au cours des interventions césariennes, à propos de 50 cas.

Le bilan nous paraît satisfaisant et l'avantage du gamma-OH, dans cette indication, certain à cause du confort qu'il apporte à la malade et au chirurgien et surtout parce qu'il respecte au maximum la ventilation du nouveau-né qui respire et crie immédiatement dans 70 % des cas.

Ces résultats positifs et tangibles nous consolent bien vite du caractère hypothétique des théories tentant d'expliquer le mode d'action du gamma-OH.

CONCLUSIONS

L'opération césarienne présente des particularités qui posent à l'anesthésiologiste des problèmes complexes. Le plus souvent prophylactique et prévue, elle s'impose parfois en urgence et s'adresse à une malade fatiguée, anxieuse, parfois choquée. Mais surtout la présence de l'enfant impose de ne recourir qu'à des procédés qui ne perturbent pas les grandes fonctions organiques du nouveau-né et en particulier sa respiration. Les techniques anesthésiques doivent permettre d'extraire un enfant éveillé qui n'a besoin d'aucun geste de réanimation. De très nombreuses méthodes ont été utilisées nous les avons rappelées, mais le gamma OH du fait de ses propriétés pharmacologiques nous a paru répondre à la plupart des impératifs.

Le gamma-hydroxy-butyrate de sodium, narcotique, myorésolutif, généralement hypertenseur, ne perturbant pas les processus oxydatifs, agit probablement par orientation des voies métaboliques à l'échelon cellulaire et possède l'immense avantage de n'être pas dépresseur respiratoire.

Nous l'avons utilisé à l'occasion de cinquante césariennes et avons étudié les nouveaux-nés en utilisant le test d'Apgar qui apprécie le degré de vitalité suivant une échelle chiffrée :

- 38 enfants ont eu la note 10
- 9 enfants ont eu entre 7 et 9
- 2 enfants ont été notés 6
- 1 mort dans des conditions indépendantes de l'anesthésie (intervention pour rupture utérine au cours du travail)

Aucune réanimation n'a duré plus de 2 minutes.

Le gamma-OH présente en outre des avantages appréciables en anesthésiologie obstétricale. Il peut être employé pratiquement sans prémédication, son temps de latence et l'absence de dépression respiratoire permettent son injection avant l'entrée en salle d'opération ; son action sur la tension artérielle et la circulation périphérique justifie son emploi chez le choqué donc dans la césarienne d'urgence

pour hémorragie (placenta praevia) ou rupture utérine. A notre avis cela compense certains inconvénients de son emploi : anesthésie légère avec modifications tensionnelles et hyperventilation, sans analgésie résiduelle. Mais son mécanisme d'action est encore mal connu et appelle de nouvelles recherches.

oOo

Le Président de la Thèse : *P. Dupont*

[Signature]

VU et permis d'imprimer
LYON, le

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,

[Signature]
P. LOUIS

VU, le Doyen :

J. F. CIER

[Signature]

BIBLIOGRAPHIE

BARRIER (G.), 1963 -

Première utilisation du 4 hydroxy-butyrate de sodium en obstétrique.
Annales de l'anesthésiologie française - IV - 1 - pp. 4 à 13.

BARTHELEMY (L.), LABORIT (H.) et PERRIMOND - TROUCHET (R.) - 1960 -

Etude de l'action du 4 hydroxy-butyrate de sodium sur les convulsions
hyperoxique de la souris - Agressologie I-6 pp. 601-603.

BERTHARION (G.) et LABORIT (H.) - 1962 -

Etude stéréotaxique des potentiels évoqués sous 4 hydroxy-butyrate de
sodium. Agressologie III - 3 - pp. 489-495 -

BESSMAN (S.P.) and W.N. FISCHBEIN (1963) -

Gamma hydroxy-butyrate- à new metabolite in Brain - Federation
Proceedings - 22-2 (1re partie) : 334 -

BLAISE (J.) - 1963 -

Impressions cliniques sur l'anesthésie au gamma-OH - Anesthésie -
Analgésie - Réanimation - T : XX - 3 - pp. 657-659.

BLUMENFELD (M.)- REMEDIOS G. SUNTAY - MEREL H. HAMEL - (1962)

Sodium gamma-hydroxybutyric acid : a new anesthetic adjuvant -
Anesth. Analg. current researches - Vol. 41 - pp. 721.

BONZANINI (C.) - CASTELLI (C.) - 1962 -

Prime experience con il "4-idrossibutirato sodico" in anestesia clinica -
Minerva anesthesiologica Vol. 28- n° 5 - pp. 198-201.

BRUE (F.) - LABORIT (H.) et BARON (C.) -1961-

Etude des effets tensionnels immédiats du 4 hydroxybutyrate de Na chez
le lapin et de leur modification par l'injection d'hydroquinone - Agressologie
II - 6 - pp. 627-629.

BRUE (F.) - LABORIT (H.) - BARON (C.) - 1961 -

Etude des effets tensionnels du 4 hydroxybutyrate de Na et de l'hydroquinone chez le lapin après section des deux pneumogastriques et après infiltration bilatérale à la novocaïne des régions sinu-carotidiennes - Agressologie II - 6 - pp. 631-633.

BRUE (F.) - LABORIT (H.) - BARON (C.) - 1961 -

A propos de l'action du 4 hydroxybutyrate de sodium sur la P.A. chez le lapin - Hypothèse d'une inhibition des baro-récepteurs vasculaires - Agressologie II - 6 - pp. 635-639.

CAHN (J.) - ALANO (J.) - BAMBERGER (I.) - GEORGES (G.) - HAUSER (F.) - HELBECQUES (C.) - HEROLD (M.) et KABACOFF (O.) - 1960 -

Etude pharmacologique préliminaire comparée du 4 hydroxybutyrate de sodium et des formes D et L de la α -hydroxy- β - β diméthyl butyrolactone - Agressologie I - 6 - pp. 605-623.

CAMPAN (L.) et ESPAGNO (M.T.) - 1961 -

Essais du 4 hydroxybutyrate de sodium en narco-analgésie - Agressologie II - 3 - 283-293.

CAMPAN (L.) et DEHANGES (M.P.) - 1962 -

Narcose au gamma-OH avec réveil provoqué à l'A.E.T. pour certaines interventions fonctionnelles sur le cerveau - Agressologie III - 4 - pp. 665-667.

CHARTIER (M.) - BARRIER (G.) - HIDDEN (J.) - 1962 -

Première utilisation du 4 hydroxybutyrate de sodium en obstétrique - Bulletin de gynécologie et d'obstétrique - I4 - 5- pp. 649-655.

CHOLET (M.) - 1952 -

Thèse médecine Lyon "Intérêt de l'anesthésie par voie intra-veineuse au nesdonal en pratique obstétricale".

DANNA (M.) - BARON (C.) - LABORIT (H.) - 1962 -

Action radioprotectrice du γ hydroxybutyrate de sodium - Agressologie III - 3 - pp. 497-505.

DANON-BOILEAU (H.) - LAVITRY (S.) - LAB (P.) - LEVY (E.) - RUFFIOT (S.) et LABORIT (H.) - 1962 -

Utilisation en psychiatrie du gamma-OH - Presse médicale - 70 - 47 - pp. 2205-2207.

DAVID (M.) et GAILLEMAIN (J.) - 1963 -

Intérêt du gamma-OH en anesthésie obstétricale (césarienne) - Annales de l'anesthésiologie française - IV - 1 - pp. 15-18.

DU CAILAR (J.) - HERAIL (J.) - 1962 -

Le 4-hydroxybutyrate de sodium en chirurgie cardio-vasculaire - Agressologie III - 1 - pp. 209-216 -

DROUET (J.) et LABORIT (H.) - 1962 -

Réflexe monosynaptique et γ hydroxybutyrate de sodium - Agressologie III-3 - pp. 481-485.

DROUET (J.) et LABORIT (H.) - 1963 -

Action de l'acide amino-butérique et du γ hydroxybutyrate de sodium sur le réflexe monosynaptique - Agressologie IV - 2 - pp. 153-155.

GERARD (J.) et WEBER (B.) - 1961 -

Action du glucose sur le sommeil et la cétonurie provoquée par le 4 hydroxybutyrate de Na chez le rat en jeune - Agressologie II - 6 - pp. 611-613.

GROUBE (F.) - 1963 -

Le 4 hydroxy-butyrat de sodium en chirurgie générale et en chirurgie gériatrique - Etude clinique - Thèse Montpellier.

HERAIL (J.) - 1961 -

Le 4 hydroxybutyrate de sodium en anesthésiologie - A propos de 75 observations cliniques - Thèse Montpellier-

HEROLD (M.) - KABACOFF (O.) et CAHN (J.) - 1961-

Recherches sur la prolongation du temps de fonction du coeur par le 4-hydroxybutyrate de sodium chez la souris curarisée - Agressologie II - 5 - pp. 551-554.

HEROLD (M.) - KABACOFF (O.) - GAUTIER (E.) - MATHIAS (G.) - BARRE (N.) et CAHN (J.) - 1962 -

Lipides - 4 hydroxybutyrate de sodium et fonction cardiaque - Agressologie III - 6 - pp. 837-839.

JOUANY (J.M.) - 1960 -

L'acide γ amino-butérique - "Agressologie" n° 2 - pp. 173-180.

JOUANY (JM) - GERARD (J.) - BROUSSOLLE (B.) - REYNIER (M.) - ORSETTI (A.) WERMUTH (C.) - BARON (C.) -

Avec la collaboration technique de CORBEL (M.) - 1960 -

Pharmacologie comparée des sels de l'acide butyrique et de l'acide 4 hydroxybutyrique - Agressologie I-4 - pp. 417-427.

JOUANY (JM) - GERARD (J) et LABORIT (H.) - 1960 -

Comparaison des actions hypnogène et protectrice vis-à-vis de certains agents convulsivants des sels de sodium des acides butyrique et 4 hydroxybutyrique - Compte rendus des séances de la Société de Biologie : CLIV n° 6 - p. 1206-

JOUANY (JM) - GERARD (J.) - WEBER (B.) et LABORIT (H.) - 1961 -

Interférence de certains agents pharmacologiques sur l'établissement et les caractères du sommeil provoqué par l'acide 4-hydroxybutyrique - Agressologie II - 1 - pp. 45-47.

JOUVET (M.) - CIER (A) - MONNIER (D.) et VALATX (JL) -

Effets du 4 butyrolactone et du 4 hydroxybutyrate de sodium sur l'E.E.G. et le comportement du chat - Compte-rendus Société Biologie - 15 mai 1961 - pp. 1313-1316-

LABORIT (G.) et KIND (A.) - 1961 -

Une utilisation particulière du 4 hydroxybutyrate de Na - Agressologie II - 5 - pp. 543-547.

LABORIT (G.) - KIND (A.) et Carlos de LEON REGIL (1961) -

220 cas d'anesthésie en neuro-chirurgie avec le 4 hydroxybutyrate de sodium - Presse médicale - 27 - 1216-1217.

LABORIT (G.) - LARCAN (A.) - KIND (A.) - 1963 -

Etude électrocardiographique du 4 hydroxybutyrate de Na - Agressologie IV - 1 - pp. 77-83.

LABORIT (H.) - 1961 -

Mécanisme d'orientation des voies métaboliques en fonction de l'environnement et des agents pharmacologiques - Agressologie II - 5 - 439-457.

LABORIT (H.) - BUCHARD (F.) - LABORIT (G.) et KIND (A.) et WEBER (B.) - 1960 -

Emploi du 4-hydroxybutyrate de Na en anesthésie et en réanimation - Agressologie I - 5 - pp. 549-558.

LABORIT (H.) - JOUANY (JM.) - GERARD (J.) et FABIANI (F.) - 1960 -

Généralités concernant l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4 hydroxybutyrate de sodium - Agressologie I - 4 - pp. 397-405.

LABORIT (H.) - JOUANY (JM.) - GERARD (J.) et FABIANI (F.) - 1960 -

Sur un substrat métabolique à action centrale inhibitrice le 4-hydroxybutyrate de Na - Presse Médicale - 50 - pp. 1867-1869.

LABORIT (H.) - JOUANY (J.M.) - GERARD (J.) et FABIANI (F.) - 1960 -

Première note sur l'étude expérimentale et l'emploi clinique du 4 hydroxybutyrate de Na en anesthésiologie et en neuropsychiatrie, Neuropsychopharmacology - Vol. II - pp. 490-497.

LABORIT (H.) - WEBER (B.) et GERARD (J.) - 1961 -

Action de l'hydroquinone sur la cétonurie provoquée par le jeune et le 4 hydroxybutyrate de Na. Agressologie II - 6 - pp. 615-617.

LANGLOIS (M.) - LACROTTE (J.) - FERRIER (J.) - 1960-

Action du gamma hydroxybutyrate de sodium sur les syndromes névrotiques et psycho-pathiques avec agitation psycho-motrice. Agressologie I - 4 - pp. 431-433 -

LEFRANC (Ch.) - 1960 -

Thèse médecine Paris "A propos des anesthésies pour interventions césariennes".

MILFORT (J.) - 1957 -

Thèse Médecine Strasbourg "Le problème de l'anesthésie générale dans la césarienne".

REYNIER (M.) - ARDISSON (H.) - DANOY (B.) et LABORIT (H.) - 1962 -

Variations du taux de potassium plasmatique du sang conservé en présence de 4 hydroxybutyrate de sodium - Agressologie III - 6 - pp. 843-847.

REYNIER (M.) - BROUSSOLLE (B.) - DROUET (J.) - DANOY (B.) et LABORIT (H.) - 1962 -

Effets comparés de perfusions de glucose seul et de glucose associé au 4 hydroxybutyrate de sodium avec ou sans carnitine sur la survie du lapin soumis au jeune - Agressologie III - 3 - pp. 711-719.

REYNIER (M.) - 1963 -

Effet de la carnitine associée au 4 hydroxybutyrate de sodium sur le fonctionnement de l'oreillette isolée du lapin en hypothermie - Agressologie IV - 4 pp. 451-454.

REYNIER (M.) - 1963 -

Action du 4 hydroxybutyrate de sodium et de la cystéamine sur l'activité électrocardiographique chez la souris curarisée. Agressologie IV - 3 - pp. 245-250.

REYNIER (M.) - 1963 -

Action du 4 hydroxybutyrate de sodium associé ou non à la carnitine sur la citrémie du lapin. Agressologie IV - 3 - pp. 251-255.

Ricardo SANAYO de LEON - CARLOS A. de LEON REGIL - 1963 -

Un nuevo producto en anestesiologia el 4-hidroxibutirato de sodio - ensayo clinico en 100 casos - Agressologie IV - 2 - 175-193 -

ROSENGARTEN (H.) - 1962 -

Etude de quelques valeurs biologiques sériques au cours de l'anesthésie au gamma-OH. Agressologie III - 6 - pp. 849-852.

ROSENGARTEN (H.) - LABORIT (H.) - WEBER (B.) - 1963 -

Diminution du taux de cholestérol sérique après administration intraveineuse de 4 hydroxybutyrate de Na - Agressologie IV - 3 - pp. 285-290.

SEEBACHER (J.) - 1962 -

Essai d'un nouveau narcotique le 4 hydroxybutyrate de sodium en chirurgie générale - Thèse Paris -

SCHNEIDER (J.) - THOMALSKE (G.) - TRAUTMANN (P.) - SMOLARZ (R.) et SABBACH (R.) - 1963 -

Le comportement E.E.G. de l'Homme et de l'animal soumis à l'action progressive du 4 hydroxybutyrate de sodium. Agressologie IV - 1 - pp. 55-67.

STREE (JC.) - 1963 -

Emploi du 4 hydroxybutyrate de sodium en anesthésie neuro-chirurgicale à propos de 1270 cas - Thèse Paris.

WEBER (B.) - 1961 -

Effet d'épargne protidique du 4 hydroxybutyrate de sodium - Agressologie II - 5 - pp. 533-543 -.



EDITIONS A.G.E.M.P.
8 RUE DANTE
- PARIS V -